

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 2001089412
PUBLICATION DATE : 03-04-01

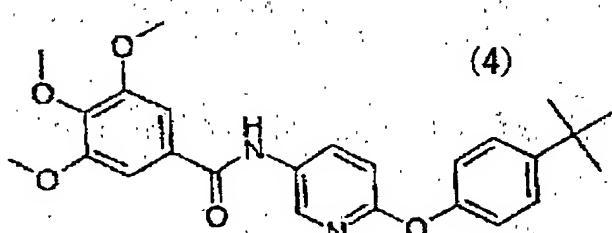
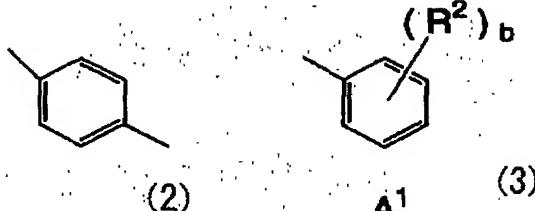
APPLICATION DATE : 22-09-99
APPLICATION NUMBER : 11269015

APPLICANT : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD;

INVENTOR : YASUMURA KOICHI;

INT.CL. : C07C 43/29 A61K 31/165' A61K 31/167
A61K 31/505 A61P 1/16 A61P 11/00
A61P 13/12 A61P 27/02 A61P 43/00
C07C 49/84

TITLE : BENZENE DERIVATIVE OR ITS PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT



ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound excellent in effects on suppression of the collagen production and suitable especially as a therapeutic agent for pulmonary fibrosis and hepatic fibrosis.

SOLUTION: This benzene derivative is represented by formula (1) [R1 denotes hydrogen atom or the like; a denotes an integer of 1-5; V denotes a group of NHC(=O) or the like; B denotes formula (2); A denotes a group A1 represented by formula (3) (R2 denotes hydrogen atom or the like) or the like; and b denotes an integer of 1-5], specifically represented by, e.g., formula (4) or its pharmaceutically acceptable salt.

COPYRIGHT: (C)2001,JPO

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-89412

(P2001-89412A)

(43)公開日 平成13年4月3日(2001.4.3)

(51)Int.Cl.⁷
C 07 C 43/29
A 61 K 31/165
31/167
31/505
A 61 P 1/16

識別記号
F I
C 07 C 43/29
A 61 K 31/165
31/167
31/505
A 61 P 1/16

テーマコード(参考)
C 4 C 0 5 5
4 C 0 8 6
4 C 2 0 6
4 H 0 0 6

審査請求 未請求 請求項の数1 OL (全 97 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願平11-269015

(71)出願人 000206956

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2丁目9番地

(22)出願日 平成11年9月22日(1999.9.22)

(72)発明者 小島 裕

滋賀県大津市美空町2番7-504号

(72)発明者 坂元 誠

滋賀県滋賀郡志賀町和速春日1丁目879番地

(72)発明者 安村 貢一

滋賀県大津市鶴の里8番2号

(74)代理人 100075155

弁理士 亀井 弘勝 (外2名)

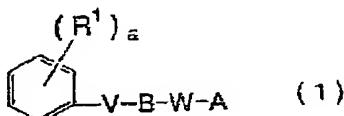
最終頁に統く

(54)【発明の名称】 ベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩

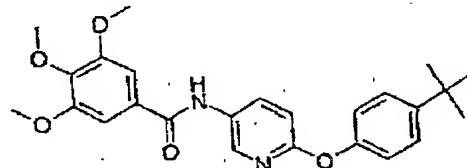
(57)【要約】 (修正有)

【課題】コラーゲン産生を抑制する効果に優れた新規な化合物を提供する。

【解決手段】一般式(1)：



具体的には、例えば

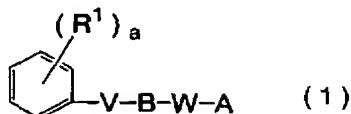


で表されるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【特許請求の範囲】

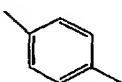
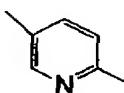
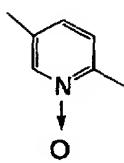
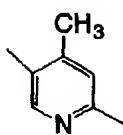
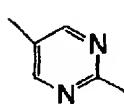
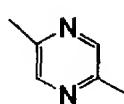
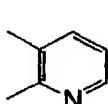
【請求項1】一般式(1)

【化1】



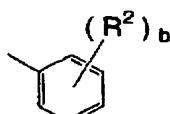
[式中、R¹は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子置換低級アルコキシ基、低級アルキル基置換アミノ基、または隣接する2個の基が一緒になって6員環の飽和または不飽和の炭化水素環を形成していることを示す。aは1~5の整数を示す。Vは、基:-NH-C(=O)-、基:-C(=O)-NH-、基:-NH-C(=O)-NH-、基:-S-CH₂-C(=O)-NH-、基:-SO₂NH-、基:-CH₂-NH-、基:-CH₂NH-C(=O)-、基:-C(=O)-N(CH₃)-、基:-C(=O)-、基:-CH₂-C(=O)-NH-、基:-CH=CH-、基:-O-CH₂-、基:-CH₂CH₂-、基:-N(CH₃CO)-C(=O)-、基:-CH₂-C(=O)-または基:-NH-C(=O)-NH-を示す。Bは、

【化2】

**B¹****B²****B³****B⁴****B⁵****B⁶****B⁷**

を示す。Wは、基:-O-、基:-S-、基:-S(-O)-、基:-NH-、基:-C(=O)-、基:-CH₂-または基:-SO₂-を示す。Aは、基A¹:

【化3】

**A¹**

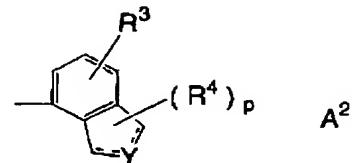
(式中、R²は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルキル置換アミノ基、低級アルカノイル基、ハロゲン原子、2-低級アルキル-1,3-ジオキソラン基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルカノイル置換低級アルキル基または隣接する2個の基が一緒になって基:

【化4】



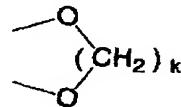
を形成していることを示す。bは1~5の整数を示す。)、基A²:

【化5】



(式中、R³は水素原子または低級アルキル基を示す。R⁴は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基、オキソ基、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、低級アルコキシ基、基:

【化6】

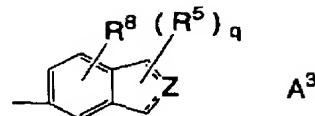


(式中、kは1~3の整数を示す。)または基:=N-OR⁶(R⁶は、水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基を示す。)を示す。pは1~2の整数を示す。

【化7】

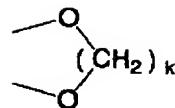
は単結合または二重結合を示す。Yは基:-(CH₂)_a-、基:=(CH₂)_{a-1}-または基:-(CH₂)_{m-1}CH=を示す。mは1~3の整数を示す。)または基A³:

【化8】



(式中、R⁵は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基、オキソ基、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、低級アルコキシ基、基:

【化9】



(式中、kは1～3の整数を示す。)または基：=N—OR⁶ (R⁶は、水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基を示す。)を示す。qは1～2の整数を示す。R⁸は水素原子または低級アルキル基を示す。

【化10】

は単結合または二重結合を示す。Zは基：—(CH₂)_n—、基：=CH(CH₂)_{n-1}—または基：—(CH₂)_{n-1}CH=を示す。nは1～3の整数を示す。)】で表されるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、コラーゲン合成を阻害する新規なベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0002】

【従来の技術】現在、線維症と呼ばれる疾患には、まれな疾患を含むと130種以上存在するといわれており、かかる線維症の代表的な疾患としては、例えは肺線維症、肝線維症、糸球体硬化症などがあげられる。上記肺線維症とは一般に、炎症反応によって肺胞構築が破壊され、その結果、線維芽細胞の増殖と、コラーゲンを主とする細胞外マトリックスの過剰な増加とが起こり、肺が硬化する、肺胞領域の再構築病変のために、肺の機能が失われる疾患群をいう。

【0003】また肝線維症とは、慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝障害などの種々の肝障害による肝細胞の壊死のあと、その部位を補充するために細胞外マトリックスが増加し、肝線維化が起こる病態をいい、この病態の終末像としては、肝組織全体が萎縮し、硬化する肝硬変に至るものである。従来、上記肝線維化を抑制する薬剤としては、銅の代謝異常により銅が肝臓に蓄積されて発病するウィルキンソン病の治療薬として知られているペニシラミンや、プロリン水素化酵素阻害剤として検討されているルフィロニル(Lufironil)等があげられる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらの薬剤は、副作用などの面および有効性の面から肝線維化を防止する薬剤としては十分でなく、現時点では、肝線維化などを代表とする線維症に有効な治療薬(あるいは治療方法)は確立されておらず、線維化をきたす過程をいかに特異的に阻止するかが研究されている。上述したように、肺組織や肝細胞において線維化をきたす過程では、コラーゲンを主とする細胞外マトリックスの過剰

な増加が生じることが知られている。また肝細胞における細胞外マトリックスの増加は、主として類洞壁Dissolve腔内で起こり、肝臓の間葉系細胞である伊東細胞がその産生源の中心であることも知られている。

【0005】従って、肝臓や肺などにおける線維化を抑制するには、細胞外マトリックス(すなわちコラーゲン)の過剰な増加を抑制することが重要である。そこで、本発明の目的は、コラーゲンの産生を抑制する効果に優れた新規な化合物を提供することである。

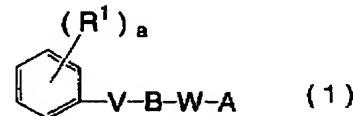
【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、下記の一般式(1)で表されるベンゼン誘導体およびその医薬的に許容される塩が、コラーゲン産生を抑制する効果に優れているという知見を得て、本発明を完成するに至ったのである。

一般式(1)

【0007】

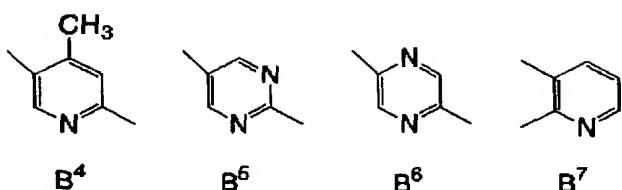
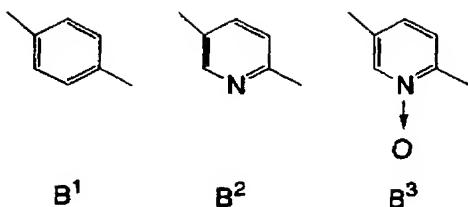
【化11】



【0008】[式中、R¹は同一または異なって、水素原子、ハログン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、ハログン原子置換低級アルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハログン原子置換低級アルコキシ基、低級アルキル基置換アミノ基、または隣接する2個の基が一緒になって5または6員環の飽和または不飽和の炭化水素環を形成していることを示す。aは1～5の整数を示す。Vは、基：-NHC(=O)-、基：-C(=O)-NH-、基：-NH-C(=O)-NH-、基：-NH-C(=S)-NH-、基：-S-CH₂-C(=O)-NH-、基：-SO₂NH-、基：-CH₂-NH-、基：-CH₂NH-C(=O)-、基：-C(=O)-N(CH₃)-、基：-C(=O)-、基：-CH₂-C(=O)-NH-、基：-CH=C(H)-、基：-O-CH₂-、基：-CH₂CH₂-、基：-N(CH₃O)-C(=O)-、基：-CH₂-C(=O)-または基：-NH-C(=NH)-NH-を示す。Bは、

【0009】

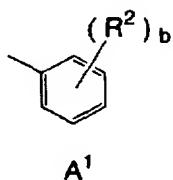
【化12】



【0010】を示す。Wは、基：-O-、基：-S-、基：-S(→O)-、基：-NH-、基：-C(=O)-、基：-CH₂-または基：-SO₂-を示す。Aは、基A¹：

【0011】

【化13】



【0012】(式中、R²は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルキル置換アミノ基、低級アルカノイル基、ハロゲン原子、2-低級アルキル-1-, 3-ジオキソラン基、低級アルコキカルボニル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルカノイル置換低級アルキル基または隣接する2個の基が一緒になって基：

【0013】

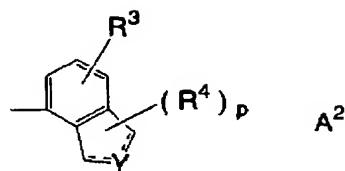
【化14】



【0014】を形成していることを示す。bは1～5の整数を示す。)、基A²：

【0015】

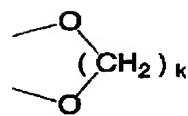
【化15】



【0016】(式中、R³は水素原子または低級アルキル基を示す、R⁴は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基、オキソ基、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、低級アルコキシ基、基：

【0017】

【化16】



【0018】(式中、kは1～3の整数を示す。)または基：=N-OR⁶(R⁶は、水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基を示す、)を示す。pは1～2の整数を示す。

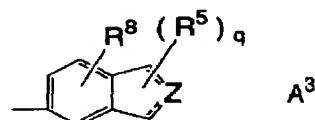
【0019】

【化17】

【0020】は単結合または二重結合を示す。Yは基：-(CH₂)_m-、基：=CH(CH₂)_{n-1}-または基：-(CH₂)_{m-1}CH=を示す。mは1～3の整数を示す。)または基A³：

【0021】

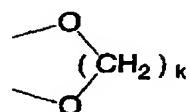
【化18】



【0022】(式中、R⁵は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基、オキソ基、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、低級アルコキシ基、基：

【0023】

【化19】



【0024】(式中、kは1～3の整数を示す。)または基：=N-OR⁶(R⁶は、水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基を示す。)を示す。qは1～2の整数を示す。R⁸は水素原子または低級アルキル基を示す。

【0025】

【化20】

【0026】は単結合または二重結合を示す。Zは基：-(CH₂)_n-、基：=CH(CH₂)_{n-1}-または基：-(CH₂)_{m-1}CH=を示す。nは1～3の整数を示す。)で表されるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。上記ベンゼン誘導体(1)またはその医薬的に許容される塩は、上述したように、コラーゲン産生を抑制する効果に優れており、しかも薬効の作用持続時間が長く、血中移行性が良好であると共に、毒性が低いという特性を有するものである。

【0027】従って、本発明のベンゼン誘導体(1)ま

たはその塩は、コラーゲンの過剰な産生によって生じる線維化を伴う疾患、例えば(i) 突発性および間質性肺線維症、塵肺、A R D S、肝線維症、新生児肝線維症、肝硬変、肺膜癌性線維症、骨髄線維症などの臓器疾患、(ii)強皮症、象皮病、モルフエア、外傷や術後の肥厚瘢痕、火傷後のケロイドなどの皮膚疾患、(iii)粥状硬化症、動脈硬化症などの血管性の疾患、(iv)糖尿病網膜症、水晶体後部線維症増殖症、角膜移植に伴う血管新生、緑内障、増殖性硝子体網膜症、術後の角膜瘢痕などの眼科疾患、(v)萎縮腎症、腎硬化症、腎線維症、間質性腎症、I g A腎症、糸球体硬化症、膜増殖性腎炎、糖尿病性腎症、慢性間質性腎炎、慢性糸球体腎炎などの性腎不全等の、腎疾患、(vi)リウマチ性関節炎、慢性関節炎、骨関節炎等の、軟骨または骨における疾患の治療薬に有効である。

【0028】中でも、上記(i)で例示した臓器疾患に伴う線維化を抑制する効果に優れており、特に肺線維症、肝線維症の治療薬に好適である。

【0029】

【発明の実施の形態】本発明の前記一般式(1)で表されるベンゼン誘導体には、例えば、以下の化合物が含まれる。

1) R¹、V、BおよびWは、前記一般式(1)における定義と同じであり、Aは基A²または基A³であるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0030】2) R¹、VおよびBは、前記一般式(1)における定義と同じであり、Wは-O-、-S-、-C(=O)-であり、Aは基A²またはA³であるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

3) R¹、BおよびWは、前記一般式(1)における定義と同じであり、Vは-NH-C(=O)-、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、Aは基A²またはA³であるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0031】4) R¹、V、WおよびAは、前記一般式(1)における定義と同じであり、Bが基B¹、B⁵ま

たはB⁶であるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

5) R¹、V、WおよびAは、前記一般式(1)における定義と同じであり、Bが基B¹であるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

6) R¹、V、WおよびAは、前記一般式(1)における定義と同じであり、Bが基B⁵またはB⁶であるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0032】7) Aは前記一般式(1)における定義と同じであり、R¹が3,4-ジクロロであり、Vが-C(=O)-HN-であり、Bが基B¹であり、Wが-O-であり、Aが基A²またはA³であるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

8) R¹が4-トリフルオロメチルであり、Vが-CO-NH-であり、Bが基B¹であり、Wが-O-であり、Aが基A²またはA³であるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

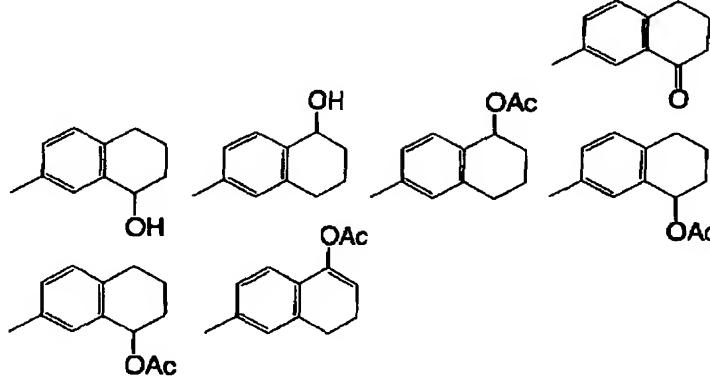
【0033】9) Aは、前記一般式(1)における定義と同じであり、R¹が3,4-ジクロロまたは4-トリフルオロメチルであり、Vが-NH-C(=O)-、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、Bが基B¹であり、Wが-O-、-S-、または-C(=O)-であるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

10) R¹が3,4-ジクロロまたは4-トリフルオロメチルであり、Vが-NH-C(=O)-、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、Bが基B¹であり、Wが-O-、-S-、または-C(=O)-であり、Aが基A²またはA³であるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0034】11) R¹が3,4-ジクロロまたは4-トリフルオロメチルであり、Vが-C(=O)-NH-であり、Bが基B¹であり、Wが-O-であり、Aが

【0035】

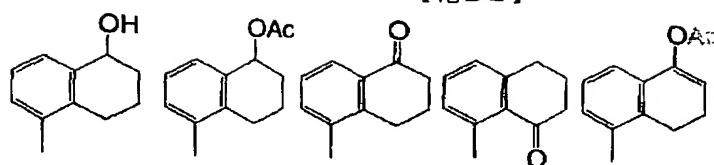
【化21】



【0036】(式中、Acはアセチル基を示す。)で表される基のいずれかであるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

12) R¹が3,4-ジクロロまたは4-トリフルオロメチルであり、Vが-C(=O)-NH-であり、Bが基B¹であり、Wが-O-であり、Aが

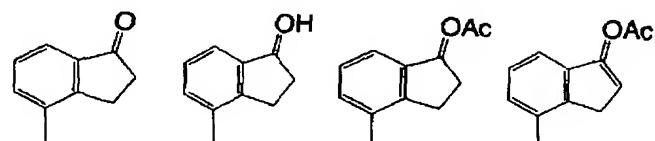
【0037】



【化22】

【0038】で表される基のいずれかであるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

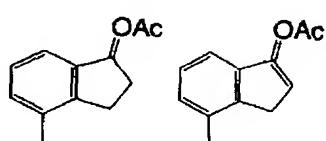
13) R¹が3, 4-ジクロロまたは4-トリフォロオロメチルであり、Vが-C(=O)-NH-であり、Bが



基B¹であり、Wが-O-であり、Aが

【0039】

【化23】



【0040】で表される基のいずれかであるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

14) R¹が2-メチルおよび3, 4-ジクロロ、または2-メチルおよび4-トリフォロオロメチルであり、Vが-C(=O)-NH-であり、Bが基B¹であり、Wが-O-であり、Aが基A²またはA³であるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0041】15) R¹が3, 4-ジクロロまたは4-トリフォロオロメチルであり、Vが-NH-C(=O)-NH-であり、Bが基B⁶であり、Wが-O-であり、Aが基A¹またはA³であるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

16) R¹が3, 4-ジクロロまたは4-トリフォロオロメチルであり、Vが-C(=O)-NH-であり、Bが基B⁶であり、Wが-O-であり、Aが基A²またはA³であるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0042】17) R¹が3, 4-ジクロロまたは4-トリフォロオロメチルであり、Vが-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、Bが基B²であり、Wが-C(=O)-であり、Aが基A²またはA³であるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

18) R¹が3, 4-ジシアノであり、Vが-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、Bが基B¹またはB⁴であり、Wが-O-であり、Aが基A²またはA³であるベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

【0043】前記一般式(1)において示される各基をより具体的に説明すると次のとおりである。低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の炭素数が1~6の直鎖または分枝鎖アルキル基があげられる。ヒドロキシ置換低級

アルキル基としては、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、1-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル等の、アルキル部分の炭素数が1~6の直鎖または分枝鎖のアルキル基であるヒドロキシ低級アルキル基があげられる。

【0044】ハロゲン置換低級アルキル基としては、例えばモノクロルメチル、モノブロモメチル、モノヨードメチル、モノフルオロメチル、ジクロルメチル、ジブロモメチル、ジヨードメチル、ジフルオロメチル、トリクロルメチル、トリブロモメチル、トリヨードメチル、トリフルオロメチル、モノクロルエチル、モノブロモエチル、モノヨードエチル、ジクロルエチル、ジブロモエチル、ジフルオロエチル、ジクロルブチル、ジヨードブチル、ジフルオロブチル、クロルヘキシル、ブロモヘキシル、フルオロヘキシル等の、1~3個のハロゲン原子が置換した炭素数が1~6のアルキル基があげられる。

【0045】2-低級アルキル-1, 3-ジオキソラン基としては、例えば2-メチル-1, 3-ジオキソラン、2-エチル-1, 3-ジオキソラン、2-ブロピル-1, 3-ジオキソラン、2-ブチル-1, 3-ジオキソラン、2-ヘキシル-1, 3-ジオキソラン等の、アルキル部分の炭素数が1~6のアルキル基である2-低級アルキル-1, 3-ジオキソラン基があげられる。ハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素があげられる。

【0046】低級アルカノイルオキシ基および低級アルカノイル基のアルカノイル部分としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ペントノイル、ヘキサノイル等の、アルキル部分の炭素数が1~6の直鎖または分枝鎖アルカノイル基があげられる。アロ

イルオキシ基のアロイル部分としては、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイル、サリチロイル、アニソイル、フェナントイルなどがあげられる。

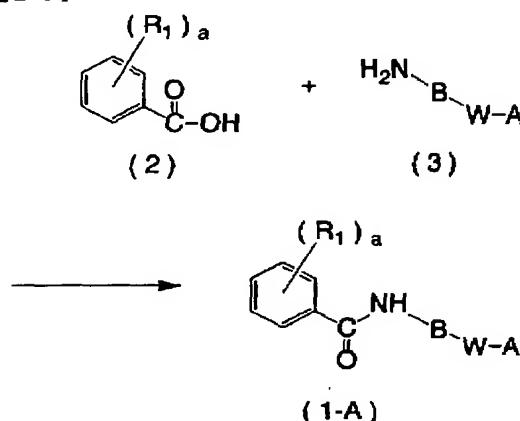
【0047】低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、テープトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の炭素数が1～6の直鎖または分枝鎖アルコキシ基があげられる。前記一般式(1)のベンゼン誘導体において、隣接する2個のR¹が一緒になって5または6員環の飽和または不飽和の炭化水素環を形成するときの炭化水素環の例としては、シクロヘキサン環、シクロヘキサン環あるいはシクロヘキサジエン環が挙げられる。

【0048】次に、本発明のベンゼン誘導体(1)の製造方法を説明する。

反応工程式(I-a)：

【0049】

【化21】



【0050】(式中、R¹、B、W、Aおよびaは前記と同じである。)

この反応は、前記Vが-C(=O)-NH-である本発明のベンゼン誘導体(1-A)を得る方法である。すなわち、無溶媒または適当な溶媒中でカルボン酸(2)と3-アミノベンゼン誘導体(3)とを、縮合剤である塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドなどの水溶性カルボジイミドや、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などのカルボジイミドを用いて縮合させることにより、上記ベンゼン誘導体(1-A)が得られる。

【0051】その際、第三級アミンを添加すると、前記アミン化合物(3)の塩基性が向上するため、反応が促進する。また本発明では、上記カルボジイミドに代えて、例えばイソブチルクロロホルムート、ジフェニルホスフィニッククロライド、カルボニルジイミダゾールなどの縮合剤を使用してもよい。上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル、トルエン、1,2-ジメトキシエタン等の

不活性溶媒があげられる。

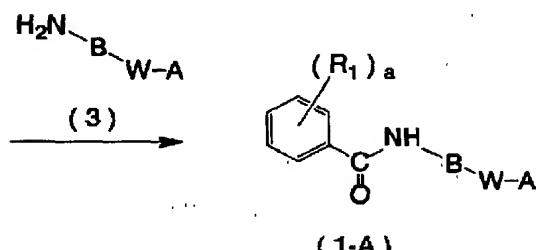
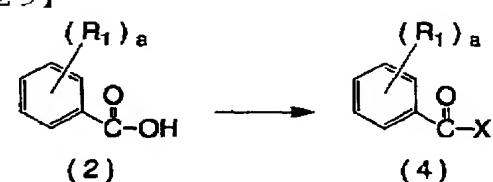
【0052】上記第三級アミンとしては、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、キノリン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジンなどがあげられる。化合物(2)に対する縮合剤の使用割合は、少なくとも1倍モル量、好ましくは1～5倍モル量用いるのがよい。化合物(2)に対する3-アミノ体化合物(3)の使用割合は、少なくとも1倍モル量、好ましくは1～5倍モル量用いるのがよい。

【0053】反応は通常、-20～180℃程度、好ましくは0～150℃にて行われ、カルボン酸(2)に縮合剤を加えてから5分～3時間、さらに3-アミノ体化合物(3)を加えてから30分～30時間程度で終了する。

反応工程式(I-b)：

【0054】

【化25】



【0055】(式中、R¹、B、W、Aおよびaは前記と同じである。Xはハロゲン原子を示す。)この反応は、上記ベンゼン誘導体(1-A)を得る他の方法である。すなわち、カルボン酸(2)を無溶媒または適当な溶媒中でハロゲン化剤と反応させることにより酸ハロゲン化物(4)を得、ついでこの酸ハロゲン化物(4)に3-アミノ体化合物(3)を反応させることによって得ることができる。その際、第三級アミンを添加することにより、反応系よりハロゲン化水素が除去されて反応が促進する。

【0056】この反応で用いられる溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジメチルホルムアミド(DMF)などがあげられる。また、上記ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、臭化チオニル等のハロゲン化チオニル、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素、三塩化リン、三臭化リン等のハロゲン化リンなどがあげられる。

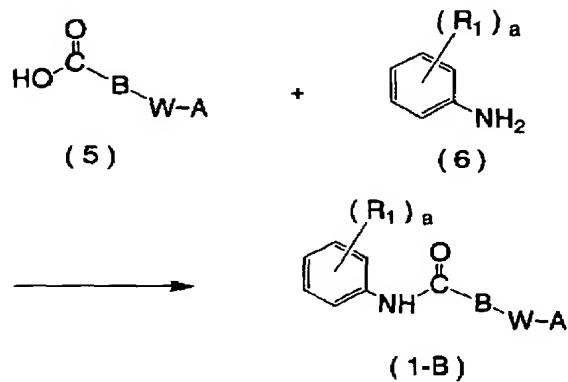
【0057】カルボン酸(2)に対するハロゲン化剤の使

用量は、少なくとも等モル量、好ましくは1～5倍モル量である。酸ハロゲン化物(4)に対する3-アミノ体化合物(3)の使用量は、少なくとも1倍モル量、好ましくは1～5倍モル量である。反応は、-20～180°C程度、好ましくは0～150°Cにて行われ、5分～30時間程度で終了する。

反応式(II)：

【0058】

【化26】



【0059】(式中、R¹、B、W、Aおよびaは前記と同じである。)

この反応は、前記Vが-NH-C(=O)-である本発明のベンゼン誘導体(1-B)を得る方法である。すなわち、化合物(5)とアニリン誘導体(6)とを、上記反応式(1-a)に記載の方法に従い反応させることにより、本発明のベンゼン誘導体(1-B)を得るものである。使用する溶媒、第三級アミンおよび縮合剤としては、上記反応式(1-a)で例示したもののがあげられる。

【0060】カルボン酸体化合物(5)に対する縮合剤の使用割合は、少なくとも1倍モル量、好ましくは1～5倍モル量用いるのがよい。カルボン酸体化合物(5)に対するアニリン誘導体(6)の使用割合は、少なくとも1倍モル量、好ましくは1～5倍モル量用いるのがよい。反応は通常、-20～180°C程度、好ましくは0～150°Cにて行われ、ピリジンカルボン酸(5)に縮合剤を加えてから5分～3時間、さらにアニリン誘導体(6)を加えてから30分～30時間程度で終了する。

【0061】なお、本発明のベンゼン誘導体(1)において、下記①～②のベンゼン誘導体は、前記R⁴の少なくとも一つがオキソ基であるベンゼン誘導体(1-a)または前記R⁶の少なくとも一つがオキソ基であるベンゼン誘導体(1-a')を還元することにより製造してもよい。

① 前記A中の基A²におけるYが基：-(CH₂)_n-であって、かつR⁴の少なくとも一つがヒドロキシル基であるベンゼン誘導体(1-b)

② 基A³におけるZが-(CH₂)_n-であって、かつR⁶の少なくとも一つがヒドロキシル基であるベンゼン誘導体(1-b')

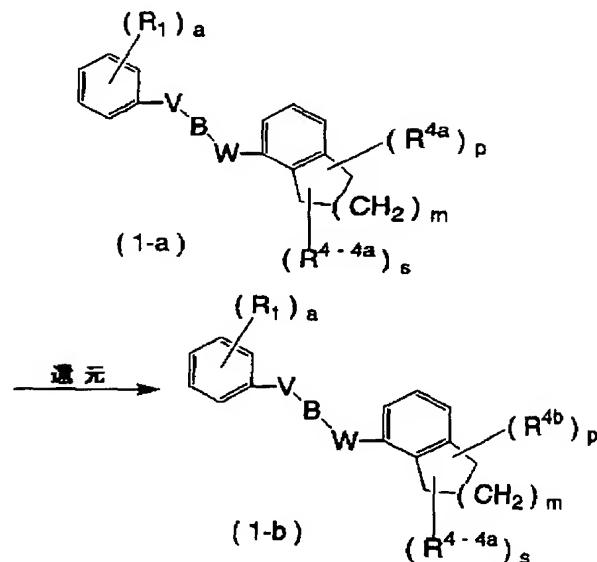
例えば、上記①のベンゼン誘導体(1-b)は、下記反応工

程式(III-a)に示すように、R⁴の少なくとも一つがオキソ基であるベンゼン誘導体(1-a)を、適当な溶媒中に還元することにより、得られる。

反応式(III-a)：

【0062】

【化27】



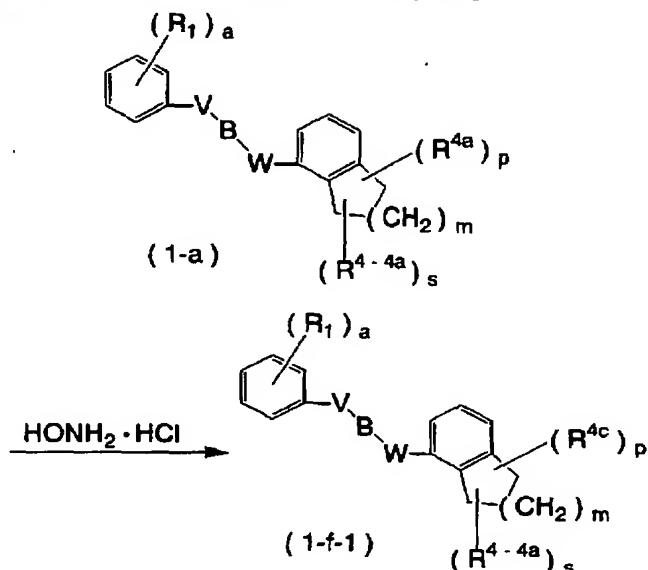
【0063】(式中、R¹、V、B、W、a、pおよびmは前記と同じである。R^{4a}はオキソ基を示す。R^{4-4a}は、前記R⁴からR^{4a}を除いた基を示す。sは0または1を示す。但し、pが2であるとき、sは0を示す。R^{4b}はヒドロキシル基を示す。)上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素などがあげられる。

【0064】還元の方法としては、適当な溶媒中に接觸還元法あるいは、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、ジボラン、ラネニッケルなどの還元剤を使用する方法があげられる。ベンゼン誘導体(1-a)に対する還元剤の使用割合は、オキソ基(R^{4a})が一つの場合には、通常、1～5倍モル量、好ましくは1～3倍モル量、また、オキソ基(R^{4a})が二つの場合には通常、2～10倍モル量、好ましくは2～6倍モル量である。反応は、通常0～30°Cにて行われ、1～30時間程度で終了する。

【0065】また、本発明のベンゼン誘導体(1)において、前記A中の基A²におけるR⁴または基A³におけるR⁵が、基：=N-OR⁶(R⁶は、水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基を示す。)である場合にも、上記のR⁴またはR⁵がオキソ基であるベンゼン誘導体(1-a)または(1-a')を出発原料として用いて製

造してもよい。例えば基A²におけるR⁴を例にあげて、基：=N—OR⁶中のR⁶が水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基であるピリミジン誘導体(1-f-1)～(1-f-3)の製造方法を順に説明する。

【0066】まずR⁴が基：=N—OH (R⁶が水素原子である)であるベンゼン誘導体(1-f-1)は、下記反応



【0068】(式中、R¹、V、B、W、R^{4a}、R^{4-4a}、a、p、mおよびsは前記と同じである。R^{4c}は基：=N—OHを示す。)

上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、酢酸、水などがあげられる。

【0069】塩基としては、例えばトリエチルアミン等のトリアルキルアミン、炭酸カリウム、炭酸バリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物や、ピリジン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、酢酸ナトリウム、ピペリジンなどがあげられる。これら塩基の使用割合はベンゼン誘導体(1-a)に対して1～100倍モル量、好ましくは2～10倍モル量である。

【0070】ベンゼン誘導体(1-a)に対するヒドロキシルアミン・塩酸塩の使用割合は、1～50倍モル量、好ましくは2～10倍モル量である。反応は、通常20～150°Cにて行われ、5分～24時間程度で終了する。次に、R⁴が基：=N—OR^{6a} (R^{6a}は低級アル

基を示す。)であるベンゼン誘導体(1-f-2)は、上記ヒドロキシルアミン・塩酸塩に代えて、O-アルキルヒドロキシルアミン・塩酸塩を用いる以外は反応程式(III-b)に記載の方法と同様にして反応を行うことにより、製造することができる。

反応程式(III-b)：

【0067】

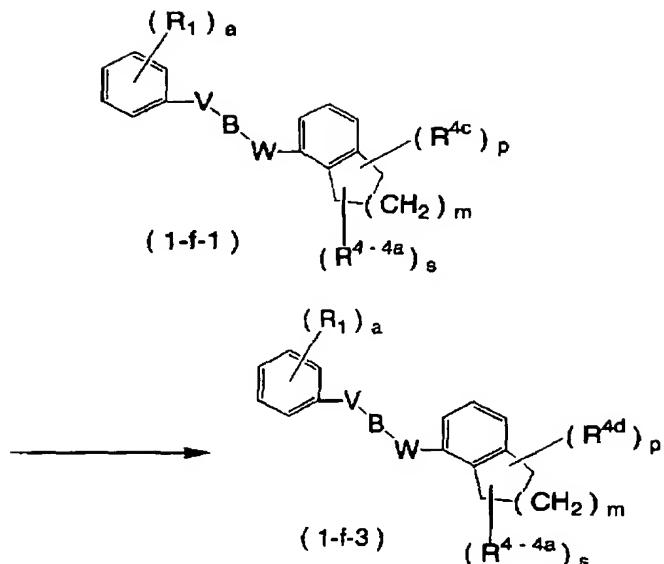
【化28】

キル基を示す。)であるベンゼン誘導体(1-f-3)は、上記ヒドロキシルアミン・塩酸塩に代えて、O-メチルヒドロキシルアミン・塩酸塩を用いて同様に反応を行うことにより、製造することができる。そして、R⁴が基：=N—OR^{6b} (R^{6b}は低級アルカノイル基を示す。)であるベンゼン誘導体(1-f-3)は、前述の反応程式(III-b)に記載の方法に従い、R⁴がオキソ基であるベンゼン誘導体(1-a)からベンゼン誘導体(1-f-1)を得、ついでこのベンゼン誘導体(1-f-1)を、下記反応程式(III-c)に示すように、適当な溶媒中にアシリル化剤と反応させることにより、得られる。その際、第三級アミンを添加すると、上記ベンゼン誘導体(1-f-1)の塩基性が高まるため、反応が促進する。

反応程式(III-c)：

【0072】

【化29】



【0073】(式中、R¹、V、B、W、R^{4c}、R^{4-4a}、a、p、mおよびsは前記と同じである。R^{4d}は基：=N—OR^{6b} (R^{6b}は前記と同じである)を示す。)

上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジメチルホルムアミドなどがあげられる。

【0074】上記アシル化剤としては、R^{6b}の低級アルカノイル基に対応する、酸無水物または酸ハロゲン化物などがあげられ、無水酢酸、ハロゲン化アセチル、ハロゲン化プロピオニル、ハロゲン化イソブチリル、ハロゲン化ビバロイル、ハロゲン化ヘキサノイルなどが例示される。具体的に説明すると、上記ベンゼン誘導体(1-f-3)において、R^{6b}がアセチル基であるベンゼン誘導体(1-f-31)を得るには、上記アシル化剤として無水酢酸や、塩化アセチル、フッ化アセチル、ヨウ化アセチル、臭化アセチル等のハロゲン化アセチルなどを使用すればよい。

【0075】上記第三級アミンは、例えばトリエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピリジン、キノリン、ルチジン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、イミダゾールなどがあげられる。ベンゼン誘導体(1-f-1)に対するアシル化剤の使用割合は、R^{4c}が一つの場合には、通常1~20倍モル量、好ましくは1~5倍モル量、また、R^{4c}が二つの場合には、通常2~40倍モル量、好ましくは2~10倍モル量である。反応

は、通常-20~150°Cにて行われ、5分~24時間程度で終了する。

【0076】なお、基A³におけるR⁵が、基：=N—OR⁶ (R⁶は前記と同じである)であるビリミジン誘導体(1-f'-1)~(1-f'-3)は、ベンゼン誘導体(1-a)に代えてベンゼン誘導体(1-a')を用いる以外は、上記反応工程式(III-b)および(III-c)に記載の方法に従い同様に反応させることにより、製造することができる。また、本発明のベンゼン誘導体(1)において、下記③~④に示すベンゼン誘導体は、基A²におけるYが基：= (C H₂)_m—であって、かつR⁴の少なくとも一つがヒドロキシル基であるベンゼン誘導体(1-g)、もしくは前記基A³におけるZが基：= (C H₂)_n—であって、かつR⁵の少なくとも一つがヒドロキシル基であるベンゼン誘導体(1-g')を出発原料として使用し、適当な溶媒中にて脱水反応を行って製造してもよい。

【0077】③ 前記A中の基A²におけるYが基：= C H (C H₂)_{m-1}—、または基：= (C H₂)_{m-1} C H=であって、かつ、R⁴の少なくとも一つが水素原子であるベンゼン誘導体(1-c)。

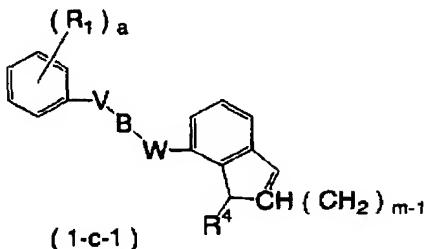
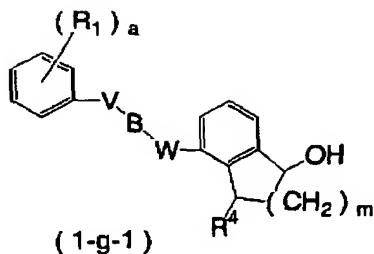
④ 前記A中の基A³におけるZが基：= C H (C H₂)_{n-1}—、または基：= (C H₂)_{n-1} C H=であって、かつ、R⁵の少なくとも一つが水素原子であるベンゼン誘導体(1-c')。

【0078】ここで、上記①のベンゼン誘導体(1-c)の合成方法を例にあげて説明する。

反応工程式(IV-a)：

【0079】

【化30】



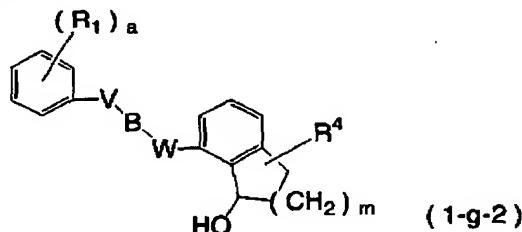
【0080】(式中、R¹、V、B、W、aおよびmは前記と同じである。)

この反応は、ヒドロキシリル基を有するベンゼン誘導体(1-g-1)を、適当な溶媒中にてピリジニウムプロミドバープロミド、ジオキサンプロミド、臭素などの反応試剤を用いて脱水させることにより、前記Yが基：=C(H₂)_{m-1}CH=であるベンゼン誘導体(1-c-1)が得られる。上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などがあげられる。

【0081】ベンゼン誘導体(1-g-1)に対するピリジニウムプロミドバープロミドの使用割合は、通常1～5倍モル量、好ましくは1～3倍モル量である。反応は、通常-10～150℃にて行われ、30分～24時間程度で終了する、また上記ベンゼン誘導体(1-g-1)に代えて、一般式(1-g-2)：

【0082】

【化31】



【0083】(式中、R¹、R⁴、V、B、W、aおよびmは前記と同じである。)で表されるベンゼン誘導体を用いる以外は反応工程式(IV-a)に記載の方法に従い同様に反応させることにより、上記①のベンゼン誘導体(1

-c)においてYが基：=CH(C(H₂)_{m-1}CH=であるベンゼン誘導体(1-c-2)を製造することができる。本発明のベンゼン誘導体(1)において、下記⑤～⑧に示すベンゼン誘導体(1-d)～(1-e)、(1-d')～(1-e')は、基A²におけるYが基：=-(CH₂)_nCH=であって、かつR⁴の少なくとも一つがオキソ基であるベンゼン誘導体(1-h)、または前記基A³におけるZが基：=-(CH₂)_nCH=であって、かつR²の少なくとも一つがオキソ基であるベンゼン誘導体(1-h')を出発原料として用いて製造してもよい。

【0084】⑤ 前記A中の基A²におけるYが基：=CH(C(H₂)_{n-1}CH=、または基：=-(CH₂)_{n-1}CH=であって、かつ、R⁴の少なくとも一つが低級アルカノイルオキシ基であるベンゼン誘導体(1-d)。

⑥ 前記A中の基A³におけるZが基：=CH(C(H₂)_{n-1}CH=、または基：=-(CH₂)_{n-1}CH=であって、かつ、R⁵の少なくとも一つが低級アルカノイルオキシ基であるベンゼン誘導体(1-d')。

⑦ 前記A中の基A²におけるYが基：=CH(C(H₂)_{n-1}CH=、または基：=-(CH₂)_{n-1}CH=であって、かつ、R⁴の少なくとも一つが低級アルコキシ基であるベンゼン誘導体(1-e)。

⑧ 前記A中の基A³におけるZが基：=CH(C(H₂)_{n-1}CH=、または基：=-(CH₂)_{n-1}CH=であって、かつ、R⁵の少なくとも一つが低級アルコキシ基であるベンゼン誘導体(1-e')。

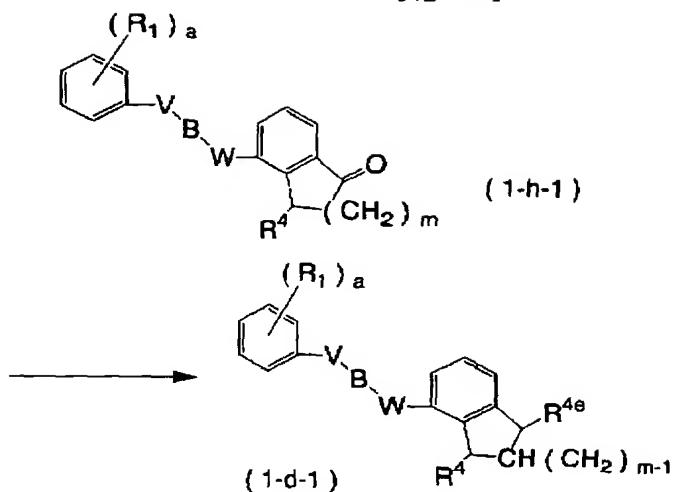
ここで、基A²におけるR⁴を例にあげて上記⑤および⑦のベンゼン誘導体(1-d)～(1-e)の製造方法について説明する。

【0085】まず、上記⑤のベンゼン誘導体(1-d)の製造方法について、下記反応工程式(IV-b)を用いて説明する。

反応工程式(IV-b)：

【0086】

【化32】



【0087】(式中、R¹、R⁴、V、B、W、aおよびmは前記と同じである。R^{4e}は低級アルカノイルオキシ基を示す。)

この反応は、オキソ基を有するベンゼン誘導体(1-h-1)と、アシリル化剤とを無溶媒または適当な溶媒中、酸または塩基存在下で反応させることにより、Yが基: - (C H₂)_{m-1} C H =であって、かつ低級アルカノイルオキシ基を有するベンゼン誘導体(1-d-1)を得るものである。

【0088】上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジメチルホルムアミド、酢酸などがあげられる。アシリル化剤としては、上記R^{4e}のアルカノイル部分に対応する、酸無水物、酸ハロゲン化物またはイソプロペニルエステル等のエステル類などがあげられ、無水酢酸、ハロゲン化アセチル、酢酸イソプロペニル、ハロゲン化プロピオニル、プロピオン酸イソプロペニル、ハロゲン化イソブチリル、ハロゲン化ビパロイル、ハロゲン化ヘキサノイルが例示される。

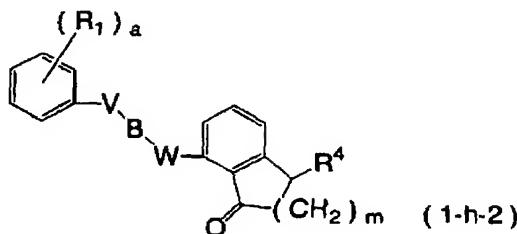
【0089】具体的に説明すると、上記ベンゼン誘導体(1-d-1)において、R^{4e}がアセチルオキシ基であるベンゼン誘導体(1-d-11)を得るには、上記アシリル化剤として無水酢酸、酢酸イソプロペニルや、塩化アセチル、フッ化アセチル、ヨウ化アセチル、臭化アセチル等のハロゲン化アセチルなどを使用すればよい。上記酸としては、例えば三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、塩化第二スズ、四塩化チタン、三フッ化ホウ素-エチルエーテル錯体、塩化亜鉛等のルイス酸、塩化水素、臭化水素、フッ化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素、塩酸、臭化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸等の無機酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸、さらに陽イオン交換樹脂などがあげられる。

【0090】また塩基としては、例えばトリエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムや、陰イオン交換樹脂などがあげられる。ベンゼン誘導体(1-h-1)に対するアシリル化剤の使用割合は、通常1~100倍モル量、好ましくは2~5倍モル量である。また、ベンゼン誘導体(1-h-1)に対する酸または塩基の使用割合は、通常0.01~10倍モル量、好ましくは0.02~0.1倍モル量である。反応は、通常-78~150°Cの条件下で1分~3日間、好ましくは15分~24時間程度で行えばよい。

【0091】また上記ベンゼン誘導体(1-h-1)に代えて、一般式(1-h-2) :

【0092】

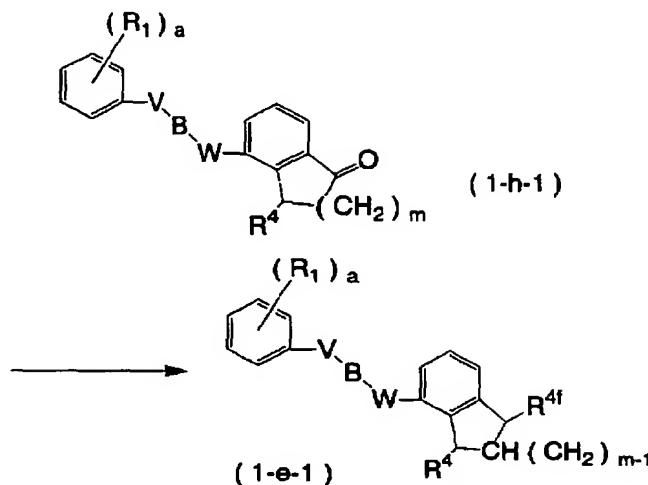
【化33】



【0093】(式中、R¹、R⁴、V、B、W、aおよびmは前記と同じである。)で表されるベンゼン誘導体を用いる以外は反応工程式(IV-b)に記載の方法に従い同様に反応させることにより、上記⑤のベンゼン誘導体(1-d)においてYが基: =C H (C H₂)_{m-1} - であるベンゼン誘導体(1-d-2)を製造することができる。なお、上記⑥のベンゼン誘導体(1-d')は、ベンゼン誘導体(1-h-1)に代えてR⁵の少なくとも一つがオキソ基であるベンゼン誘導体(1-h')を用いる以外は、上記反応工程式(IV-b)に記載の方法に従い同様に反応させることにより、製造することができる。

【0094】次に、上記⑦のベンゼン誘導体(1-e)の製造方法について、下記反応式(IV-c)を用いて説明する。

反応式(IV-c)：
【0095】
【化34】



【0096】(式中、R¹、R⁴、V、B、W、aおよびmは前記と同じである。R^{4f}は低級アルコキシ基を示す。)

この反応は、前記ベンゼン誘導体(1-h-1)と、オルトギ酸低級アルキルエステルとを適当な溶媒中、酸存在下で反応させることにより、低級アルコキシ基を有するベンゼン誘導体(1-e-1)を得るものである。その際、無水硫酸マグネシウムや4Aモレキュラーシーブなどを添加すると、反応系から水が除かれやすく、脱水反応が促進する。

【0097】上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、メタノール、エタノール等の低級アルコール類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ニトロメタンなどがあげられる。酸としては、三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、塩化第二スズ、四塩化チタン、三フッ化ホウ素-エチルエーテル錯体、塩化亜鉛等のルイス酸、p-トルエンスルホン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、酢酸、(±)-10-カンファースルホン酸などがあげられる。

【0098】オルトギ酸低級アルキルエ斯特爾としては、例えばオルトギ酸メチルエ斯特爾、オルトギ酸エチルエ斯特爾、オルトギ酸ブチルエ斯特爾、オルトギ酸ヘキシルエ斯特爾等の、アルキル部分の炭素数が1~6の

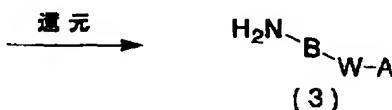
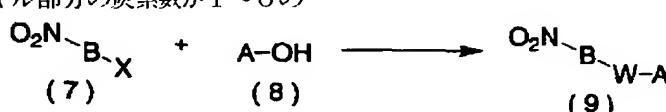
オルトギ酸アルキルエ斯特爾があげられる。具体的に説明すると、上記ベンゼン誘導体(1-e-1)においてR^{8f}がエトキシ基であるベンゼン誘導体(1-e-11)を得る場合には、上記オルトギ酸低級アルキルエ斯特爾としてオルトギ酸エチルエ斯特爾を使用すればよい。

【0099】ベンゼン誘導体(1-h-1)に対するオルトギ酸低級アルキルエ斯特爾の使用割合は、通常1~100倍モル量、好ましくは5~20倍モル量である。また、ベンゼン誘導体(1-h-1)に対する酸の使用割合は、通常0.01~2倍モル量、好ましくは0.1~1.5倍モル量である。反応は、通常-78~150°Cにて行われ、1分~24時間程度で終了する。また上記ベンゼン誘導体(1-h-1)に代えて、ベンゼン誘導体(1-h-2)を用いる以外は反応式(IV-c)に記載の方法に従い同様に反応させることにより、上記⑦のベンゼン誘導体(1-e)においてYが基：=CH(CH₂)_{m-1}-であるベンゼン誘導体(1-e-2)を製造することができる。

【0100】さらに、上記⑧のベンゼン誘導体(1-e')は、ベンゼン誘導体(1-h-1)に代えてR⁸の少なくとも一つがオキソ基であるベンゼン誘導体(1-h')を用いる以外は、上記反応式(IV-c)に記載の方法に従い同様に反応させることにより、製造することができる。

反応式(V)：

【0101】
【化35】



【0102】(式中、BおよびAは前記と同じである。)

この反応は、Bのモノハロゲノニトロ誘導体(7)を化合物(8)と反応させることにより、化合物(9)を得、ついでこの(9)を、適当な溶媒中にて接触還元法あるいは酸の存在下で亜鉛、鉄、スズなどの触媒によって還元することにより、反応工程式(I-a)または反応工程式(I-b)の出発原料である前記化合物(3)を得るものである。

【0103】モノハロゲノニトロ体(7)と化合物(8)とから化合物(9)を得る反応は、無溶媒または適当な溶媒中で行われる。その際、化合物(8)の求核性を高めるために、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどを添加してもよい。また化合物(9)を得る反応は、モノハロゲノニトロ体(7)と化合物(8)のアルカリ金属塩（ナトリウム塩やカリウム塩など）とを用いて、無溶媒または適当な溶媒中で行ってもよい。

【0104】上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、イソブロパノール等の低級アルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどがあげられる。モノハロゲノニトロベンゼン誘導体(7)に対する化合物(8)の使用割合は、通常1倍モル量、好ましくは1～5倍モル量であるのが適当である。

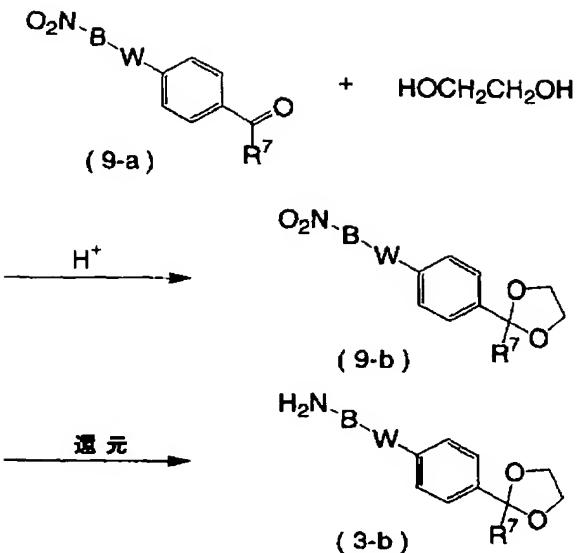
【0105】反応は、通常0～150°C、好ましくは20～80°Cで行われ、1～30時間程度で終了する。化合物(9)から化合物(3)を得る反応は、無溶媒または適当な溶媒中で行われる。上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、イソブロパノール等の低級アルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、水などがあげられる。

【0106】化合物(9)に対する還元剤の使用割合は、通常0.05～5倍モル量、好ましくは0.2～3倍モル量であるのが適当である。反応は、通常-10～150°C、好ましくは0～50°Cで行われ30分～30時間程度で終了する。なお、上記化合物(3)における、前記A中の基A¹におけるR²のうち隣接する2個の基が一緒になって2-低級アルキル-1,3-ジオキソラン基を形成するアミノベンゼン誘導体(3-b)は、下記反応工程式(VI)によって合成される。

反応工程式(VI)：

【0107】

【化36】



【0108】(式中、R²は低級アルキル基を示す。)すなわち、酸存在下、ニトロ化合物(9-a)を適当な溶媒中にてエチレングリコールと反応させることにより、環状アセタール（ジオキソラン）化合物(9-b)を得、ついでこの化合物(9-b)を、上記反応工程式(III-a)と同様にして還元することにより、前記アミノベンゼン誘導体(3-b)を得るものである。上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、イソブロパノール等の低級アルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジメトキシエタンなどがあげられる。

【0109】酸としては、p-トルエンスルホン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、酢酸、(土)-10-カンファースルホン酸などがあげられ、中でも、(土)-10-カンファースルホン酸を使用するのが好適である。ニトロ化合物(9-a)に対するエチレングリコールの使用割合は、通常1倍モル量、好ましくは1～5倍モル量であるのが適当である。ニトロ化合物(9-a)に対する酸の使用割合は、通常0.01～0.1倍モル量、好ましくは0.01～0.05倍モル量であるのが適当である。

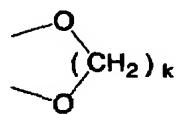
【0110】反応は、通常-10～150°C、好ましくは室温～100°Cで行われ、1～30時間程度で終了する。本発明において、前記A中の基A¹におけるR²のうち隣接する2個の基が一緒になって2-低級アルキル-1,3-ジオキソラン基を形成する本発明のベンゼン誘導体(1)は、上記反応工程式(VI)で得られたアミノベンゼン誘導体(3-b)を出発原料として用いてよいし、あるいは前記A中の基A¹におけるR²うちの2個の隣接する基が低級アルカノイル基（但し、ホルミル基は除く）であるベンゼン誘導体(1)を合成した後、上記反応工程式(VI)に記載の方法に従い、当該オキソ基を環状

アセタールへ変換して製造してもよい。

【0111】なお、前記A中の基A²におけるR⁴または基A³におけるR⁵が、基：

【0112】

【化37】



【0113】(式中、kは前記と同じである。)であるベンゼン誘導体(1)についても、前述の基A¹におけるR²の場合と同様にして製造することができる。また、上記化合物(3)において、下記の(i)～(ii)に示す化合物(3-d)～(3-d')は、基A²におけるYが基：-(CH₂)_n-であって、かつR⁴の少なくとも一つがオキソ基である3-ニトロベンゼン誘導体(9-c)、または基A

³におけるZが-(CH₂)_n-であって、かつR⁵の少なくとも一つがオキソ基である3-ニトロベンゼン誘導体(9-c')を出発原料として用いて製造してもよい。

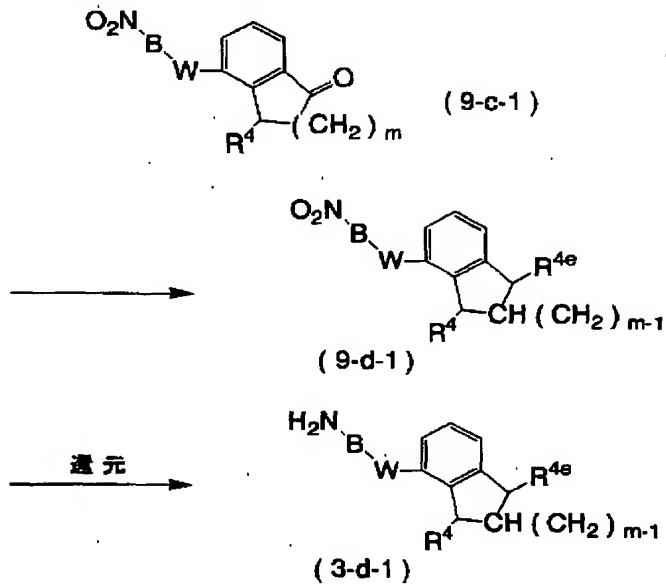
(i) 前記A中の基A²におけるYが基：=CH(CH₂)_{n-1}-、または基：-(CH₂)_{n-1}CH=であって、かつ、R⁴が低級アルカノイルオキシ基である3-アミノベンゼン誘導体(3-d)。

【0114】(ii) 前記A中の基A³におけるZが基：=CH(CH₂)_{n-1}-、または基：-(CH₂)_{n-1}CH=であって、かつ、R⁵が低級アルカノイルオキシ基である3-アミノベンゼン誘導体(3-d')。

ここで、上記(i)の基A²におけるYが基：-(CH₂)_{n-1}CH=であるベンゼン誘導体(3-d-1)の製造方法を例にあげて説明する。反応工程式(VII-a)：

【0115】

【化38】



【0116】(式中、R⁴、mおよびR^{4e}は前記と同じである。)

すなわち、上記反応工程式(VII-a)に示すように、上記化合物(3-d-1)は、上記化合物(9-c-1)をアシリ化剤と反応させることにより、一般式(9-d-1)で表される3-ニトロベンゼン誘導体を得、ついでこの化合物(9-d-1)を接触還元法によって還元することにより、得られる。化合物(9-c-1)から化合物(9-d-1)を得る反応は、無溶媒または適当な溶媒中、酸または塩基存在下で行われる。

【0117】上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジメチルホルムアミド、酢酸などがあげられる。アシリ化剤としては、R^{4e}の低級アルカノイル部分に対応する、酸無水

物、酸ハロゲン化物、イソプロペニルエステル等のエスル類などを使用すればよい。具体的に説明すると、R^{4e}がアセチルオキシ基である化合物(3-d-11)を得る場合には、R^{4e}の低級アルカノイル部分がアセチルなので、上記アシリ化剤（この場合、アセチル化剤）としては、例えば無水酢酸、塩化アセチル、酢酸イソプロペニルなどを使用すればよい。

【0118】上記酸としては、例えば三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、塩化第二スズ、四塩化チタン、三フッ化ホウ素-エチルエーテル錯体、塩化亜鉛等のルイス酸、塩化水素、臭化水素、フッ化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素、塩酸、臭化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸等の無機酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸、さらに陽イオン交換樹脂などがあげられる。また塩基としては、例えばトリエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、リチウムジイソプロピルアミド(L

D A) 、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムや、陰イオン交換樹脂などがあげられる。

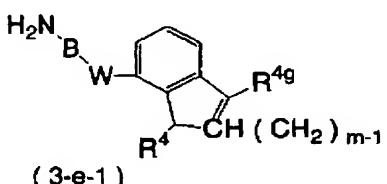
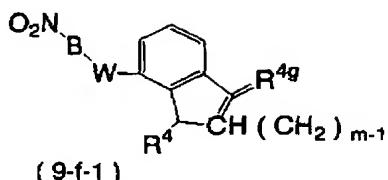
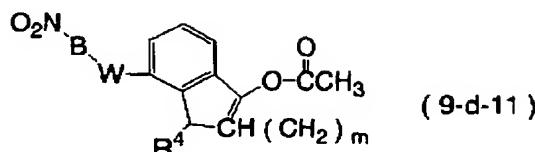
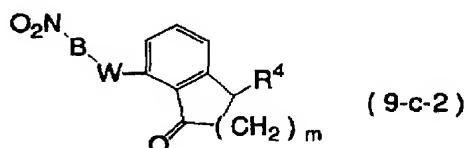
【O119】化合物(9-c-1)に対するアシリ化剤の使用割合は、通常1～100倍モル量、好ましくは2～5倍モル量である。また、化合物(9-c-1)に対する酸または塩基の使用割合は、通常0.01～10倍モル量、好ましくは0.02～0.1倍モル量である。反応は、通常-78～150°Cの条件下1分～3日間、好ましくは15分～24時間程度で行えばよい。

【O120】化合物(9-d-1)から化合物(3-d-1)を得る反応は、適当な溶媒中で行われる。上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン等のエーテル類、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、水などがあげられる。上記還元に使用する還元剤としては、例えば二酸化白金、パラジウム-炭素(Pd-C)、ラネニッケルなどがあげられ、とりわけ二酸化白金は、選択性還元に優れている。

【O121】化合物(9-d-1)に対する還元剤の使用割合は、通常0.01～5倍モル量、好ましくは0.02～0.1倍モル量である。反応は、通常-10～150°C、好ましくは0～50°Cにて行われ、10分～30時間程度で終了する。また、化合物(9-c-1)に代えて、一般式(9-c-2)：

【O122】

【化39】



【O127】(式中、R⁴、B、W およびmは前記と同

じである。R^{4g}はアロイルオキシ基を示す。) この反

【O123】(式中、R⁴、B、W およびmは前記と同じである。) で表される化合物を用いる以外は反応工程式(VII-a)に従い同様にして反応させることにより、上記(i)の化合物(3-d)においてYが基：=CH(CH₂)_{m-1}-であるベンゼン誘導体(3-d-2)を製造することができる。また、化合物(9-c-1)に代えて、化合物(9-c')を用いる以外は反応工程式(VII-a)に従い同様にして反応させることにより、上記(ii)の化合物(3-d')を製造することができる。

【O124】また、上記化合物(3)において、下記の(iii)～(iv)に示す化合物(3-e)～(3-e')は、上記反応工程式(VII-a)で得られる化合物(3-d-11)等の、R⁴の少なくとも一つがアセチルオキシ基である化合物または、R⁵の少なくとも一つがアセチルオキシ基である化合物(3-d'-11)～(3-d'-21)を出発原料として用いて製造してもよい。

(iii) 前記A中の基A²におけるYが基：=CH(CH₂)_{m-1}-、または基：-(CH₂)_{n-1}CH=であって、かつ、R⁴の少なくとも一つがアロイルオキシ基である3-アミノベンゼン誘導体(3-e)。

【O125】(iv) 前記A中の基A³におけるZが基：=CH(CH₂)_{n-1}-、または基：-(CH₂)_{n-1}CH=であって、かつ、R⁵の少なくとも一つがアロイルオキシ基である3-アミノベンゼン誘導体(3-e')。ここで、上記(iii)の基A²におけるYが基：-(CH₂)_{n-1}CH=である3-化合物(3-e-1)の製造方法を、下記反応工程式(VII-b)を用いて説明する。

反応工程式(VII-b)：

【O126】

【化40】

応は、反応工程式(VII-a)で得られる化合物(9-d-11)と、酸ハロゲン化剤とを無溶媒または適当な溶媒中、酸存在下で反応させることにより、一般式(9-f-1)で表される化合物を得、ついでこの化合物(9-f-1)を上記反応工程式(VII-a)と同様に接触還元法によって還元することにより、上記化合物(3-e-1)を得るものである。

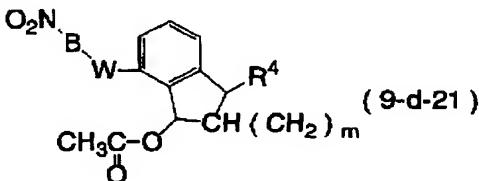
【0128】上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、四塩化炭素、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素などがあげられる。酸ハロゲン化物としては、R⁴のアロイル部分に対応する酸ハロゲン化物を使用すればよい。例えばアロイルオキシ基のアロイル部分がベンゾイルである化合物(3-e-11)を得る場合には、塩化ベンゾイル、臭化ベンゾイル、ヨウ化ベンゾイル、フッ化ベンゾイルなどのハロゲン化ベンゾイルを使用すればよい。

【0129】上記酸としては、例えば三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、塩化第二スズ、四塩化チタン、三フッ化ホウ素-エチルエーテル錯体、塩化亜鉛等のルイス酸、塩化水素、臭化水素、フッ化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素、塩酸、臭化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸等の無機酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸、さらに陽イオン交換樹脂などがあげられる。化合物(9-d-11)に対する酸ハロゲン化物の使用割合は、通常1~100倍モル量、好ましくは5~10倍モル量である。また、化合物(9-d-11)に対する酸または塩基の使用割合は、通常0.01~10倍モル量、好ましくは0.02~0.1倍モル量である。反応は、通常-78~150°Cの条件下で1分~3日間、好ましくは15分~24時間程度で行えばよい。

【0130】また上記ベンゼン誘導体(9-d-11)に代えて、一般式(9-d-21)：

【0131】

【化41】



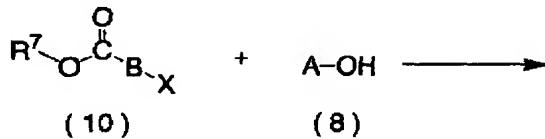
【0132】(式中、R⁴、B、W およびmは前記と同じである。)で表されるベンゼン誘導体を用いる以外は、反応工程式(VII-b)に記載の方法に従い同様に反応させることにより、上記(iii)の化合物(3-e)においてYが基：=CH(CH₂)_{m-1}-であるベンゼン誘導体(3-e-2)を製造することができる。なお、上記ベンゼン誘導体(9-d-11)に代えて、Zが基：=CH(CH₂)_{n-1}-、または基：-(CH₂)_{n-1}CH=であって、かつR⁵の少なくとも一つがアセチルオキシ基であるべ

ンゼン誘導体(9-d'-11)または(9-d'-21)を用いる以外は、上記反応工程式(VII-b)に記載の方法に従い同様に反応させることにより、上記(iv)の化合物(3-e')を製造することができる。

反応工程式(VIII)：

【0133】

【化42】



【0134】(式中、B、W、A、XおよびR⁷は前記と同じである。)

この反応は、Bのモノハロゲノカルボン酸エステル(10)を化合物(8)と反応させることにより、Bのカルボン酸エステル誘導体(11)を得、ついでこの化合物(11)中のカルボキシル基の保護基を加水分解して、反応工程式(II)の出発原料である前記カルボン酸(5)を得るものである。モノハロゲノカルボン酸エステル体(10)からピリジンカルボン酸エステル誘導体(11)を得るには、上記反応工程式(V)と同様にして反応を行えばよい。化合物(10)に対する化合物(8)の使用割合は、通常1倍モル量、好ましくは1~5倍モル量であるのが適当である。反応は、通常0~150°C、好ましくは20~80°Cで行われ、1~30時間程度で終了する。

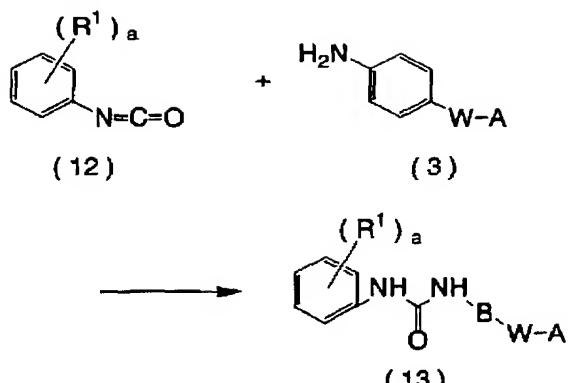
【0135】化合物(11)の加水分解は、塩基性化合物存在下、適当な溶媒中にて行われる。この塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩等の無機塩基、トリエチルアミン、トリブチルアミン等のトリアルキルアミン、ピリジン、ピコリン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンなどの有機塩基があげられる。

【0136】上記溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、水、またはこれらの混合溶媒などがあげられる。この加水分解反応は、通常-10~200°C、好ましくは30~60°Cで行われ、30分~24時間程度で終了する。

反応工程式(IX)：

【0137】

〔化43〕



【0138】(式中、 R^1 、B、W、Aおよびaは前記と同意義である。)

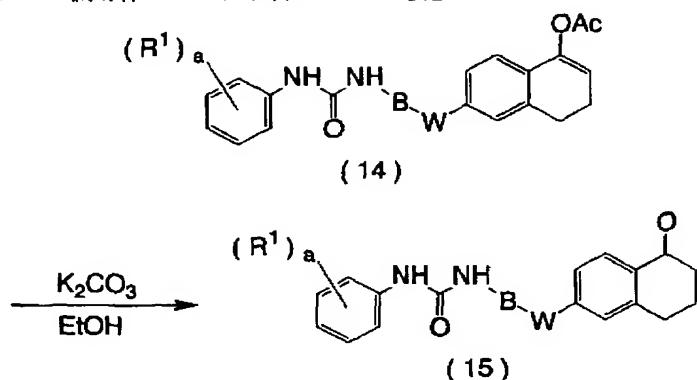
この反応により、一般式(1)においてVが $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ であるベンゼン誘導体(13)が得ら

れる。この反応は、イソシアナート化合物（12）と化合物（3）とを無溶媒または不活性溶媒中で行われ、系中にアミン類を添加してもよい。溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、アセトン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。アミン類としては、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミン、ビリジン等の第3級アミン類が挙げられる。イソシアナート化合物（12）に対するアミン類の使用割合は通常1～5倍モル量、好ましくは1～2倍モル量である。イソシアナート化合物（12）に対する化合物（3）の使用割合は通常1～10倍モル量、好ましくは1～3倍モル量である。反応は、通常-10～15°Cで行われ、10分～24時間程度で終了する。

反應工程式(X)：

{0139}

〔化44〕



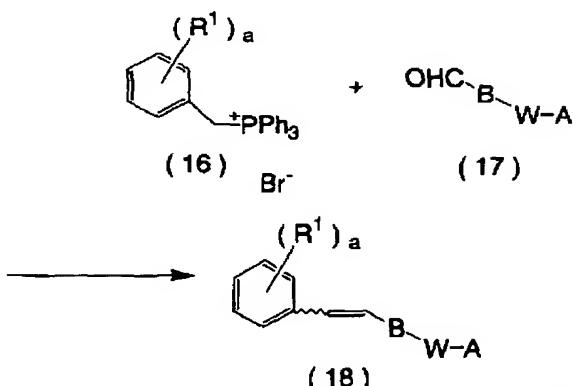
【0140】(式中、 R^1 、B、W、Aおよびaは前記と同意義である。)

この反応により、エノールエステル誘導体（14）を適当な溶媒中でアルカリを用いてケン化することにより化合物（15）を得る。アルカリとしては、例えばアルカリ金属の水酸化物あるいは塩、アルカリ土類金属の水酸化物あるいは塩、またはアミン類が挙げられる。溶媒はプロトン溶媒を用いることができ、その例としては水や、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリルおよびジメチルホルムアミドあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。アルカリの使用量は、化合物（14）1モルに対し、通常1～10モルであり、好みしくは1～3モルである。反応は、通常-10～150°Cで行われ、約30分～24時間で終了する。

反應工程式(XI)：

[0141]

〔化45〕



【0142】(式中、 R^1 、B、W、Aおよびaは前記と同意義である。)

この反応は、一般式(1)においてVが $-CH=CH-$ であるベンゼン誘導体(18)を得る反応である。この反応により、化合物(16)から発生させたリンイリドとアルデヒド化合物(17)との縮合(Wittig反応)によりベンゼン化合物(18)が得られる。ホスホニウム塩(16)からのリンイリドの発生は無水条件下、適当な塩基-溶媒の組み合わせにより行われる。塩基-溶媒の組み合わせとしては、ナトリウムエトキシド-エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド；ナトリウムメトキシド-メタノール-エーテル、N,N-ジメ

チルホルムアミド；カリウムセーブトキシドーテトロヒドロフラン、ジクロロメタン；n-ブチルリチウム-エーテル、フェニルリチウム-エーテルなどが挙げられる。塩基の使用量は、ホスホニウム塩(16)1モルに対し、通常1～10モル、好ましくは1～2モルである。この反応は、通常-10～150°Cで行われ、30分～24時間で終了する。リンイリドとアルデヒド化合物(17)との反応は、先に挙げた溶媒中で行われ、(17)に対する(16)の使用割合は通常1～10倍モル量、好ましくは1～3倍モル量である。反応は、通常-10～150°Cで行われ、30分～24時間で終了する。

【0143】本発明におけるベンゼン誘導体(1)は、医薬的に許容される塩を包含する。かかる塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩などの有機酸塩などがあげられる。次に、本発明のベンゼン誘導体(1)またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する医療製剤について説明する。

【0144】上記医療製剤は、本発明のベンゼン誘導体(1)を通常の医療製剤の形態に製剤したものであって、通常使用される充填剤、增量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤などの希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医療製剤としては、治療目的に応して種々の形態のなかから選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、座剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)などがあげられる。

【0145】錠剤の形態に成形する際、担体としては従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸などの賦形剤、水、エタノール、プロパンオール、单シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖などの崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油などの崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウムなどの吸収促進剤、グリセリン、デンプンなどの保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸などの吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコールなどの滑沢剤などが使用できる。さらに錠剤は、必要に応じて通常の錠皮を施した錠剤、たとえば糖衣剤、ゼラチ

ン被包錠、腸溶被包錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0146】丸剤の形態に成形する際、担体としては従来公知のものを広く使用でき、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルクなどの賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノールなどの結合剤、ラミナラン、寒天などの崩壊剤などが使用できる。座剤の形態に成形する際、担体としては従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライドなどが使用できる。

【0147】注射剤として調製される場合は、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましい。これらの液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形する際、希釈剤としては従来、広く用いられているものを使用することができ、例えば水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類などが使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤などを、さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤などや他の医薬品を含有させてもよい。

【0148】医療製剤中に含有される本発明のベンゼン誘導体(1)またはその塩の量は、特に限定されず広範囲に選択することができるが、通常、全組成物中に1～70重量%とするのが好ましい。本発明に係る医療製剤の投与方法としては特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の状態、その他の条件に応じた方法で投与される。例えば、錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には経口投与される。

【0149】また、注射剤の場合には、単独あるいはブドウ糖、アミノ酸などの通常の補液と混合して静脈内に投与したり、さらには必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内に投与することができる。座剤の場合には、直腸内に投与される。上記医療製剤の投与量は用法、患者の年齢、性別、疾患の程度、その他の条件に応じて適宜選択すればよく、通常、1日あたり体重1kgに対して0.01～100mg、好ましくは0.1～50mgを1～数回に分けて投与される。

【0150】もちろん、前記のように投与量は種々の条件で変動するので、上記範囲より少ない投与量で充分な場合もあるし、また上記範囲を超えた投与量が必要な場合もある。

【0151】

【実施例】以下、参考例、実施例、製剤例および試験例

を挙げて本発明を詳細に説明する。

参考例1

4-[（5-ニトロ-2-ピリジニル）オキシ]-1-インダノンの合成
4-ヒドロキシ-1-インダノン1.0g、2-クロル-5-ニトロピリジン1.07gおよび無水炭酸カリウム5gを、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)10mLに溶かし、室温で17時間攪拌した。反応終了後、反応液に50mLの水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機(酢酸エチル)層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣を、酢酸エチルを用いて再結晶することにより、標記化合物を得た(1.36g、淡黄色粉末)。

融点：130～132°C

参考例2

4-[（5-アミノ-2-ピリジニル）オキシ]-1-インダノンの製造

参考例1で得られた4-[（5-ニトロ-2-ピリジニル）オキシ]-1-インダノン1gをメタノール25mLに溶かし、10%パラジウム炭素100mg存在下、室温で常圧接触還元した。20時間後、触媒を沪去し、沪液を減圧濃縮して褐色の固体を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル)で精製することにより、微黄色粉末の標題化合物840mgを得た。

融点119～123°C

参考例3

[（5-ニトロピリミジン-2-イル）オキシ]インダノン-1-オンの製造

4-ヒドロキシ-1-インダノン1.98g、文献(A.Signor, E.Scöffone, L.Biondi, S.Bezzi, Gazz.Chi m. Ital., 93, 65, 1963)記載の方法に従って製造した2-クロル-5-ニトロピリミジン2.13g、および無水炭酸カリウム0.92gをジメチルホルムアミド20mL中、室温で2時間攪拌した。反応液に水200mLを注ぎ、酢酸エチル200mLで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留する固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ノルマルヘキサン：酢酸エチル=2:1)で精製して、0.61gの標題化合物を得た。黄色結晶性粉末。

【0152】¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 2.70-2.75(m, 2H)、2.97-3.01(m, 2H)、7.41-7.44(m, 1H)、7.49-7.55(m, 1H)、7.76-7.79(m, 1H)、9.35(s, 2H)。

参考例4

4-[（5-アミノピリミジン-2-イル）オキシ]インダノン-1-オンの製造

参考例3で製造した4-[（5-ニトロピリミジン-2-イル）オキシ]インダノン-1-オン0.45gを酢酸エチル10mL-酢酸5mLの混液に溶かし、5%パラジウム炭素0.1gを加え、水素分圧下、室温で4時間攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留した油状物酢酸エチルに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。減圧乾燥後、褐黄色の無定形粉末として標題化合物0.37gを得た。

【0153】¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 2.66-2.70(m, 2H)、2.96-3.01(m, 2H)、7.35-7.48(m, 2H)、7.65(dd, 1H)、8.07(s, 2H)。

参考例5

5-(4-ニトロフェノキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンの製造

4-クロル-5-ニトロベンゼン3.77g、5-ヒドロキシ-1-テトラロン3.23g、および無水炭酸カリウム1.65gをジメチルホルムアミド30mL中、80°Cで48時間攪拌した。反応液に水300mLを注ぎ、酢酸エチル300mLで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留する固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ノルマルヘキサン：酢酸エチル=3:1)で精製して、2.67gの標題化合物を得た。黄色結晶性粉末。

【0154】¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 2.07-2.16(m, 2H)、2.68(t, 2H)、2.82(t, 2H)、6.96(d, 2H)、7.23-7.26(m, 1H)、7.37-7.43(m, 1H)、8.00(dd, 1H)、8.22(d, 2H)。

参考例6

5-(4-ニトロフェノキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イルアセテートの製造

参考例5で製造した5-(4-ニトロフェノキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン1.05g、イソプロペニルアセテート6.12mL、およびパラトルエンスルホン酸一水和物35mgを80-120°Cで攪拌した。48時間後、反応液を減圧濃縮し、残留油状物を酢酸エチルに溶かして、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去して、1.24gの標題化合物を得た。微黄色粉末。

【0155】¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 2.33(s, 3H)、2.37-2.45(m, 2H)、2.74(t, 2H)、5.77(t, 1H)、6.93-6.96(m, 3H)、7.03-7.06(m, 1H)、7.22-7.27(m, 1H)、8.20

(d、2H)。

参考例7

5-(4-アミノフェノキシ)-3、4-ジヒドロナフタレン-1-イル アセテートの製造

参考例6で製造した5-(4-ニトロフェノキシ)-3、4-ジヒドロナフタレン-1-イル アセテート0.37gを酢酸10mlに懸濁し、亜鉛粉末0.37g、および4N HCl 1/2molを加えた。室温で40分攪拌後、反応液を沪過し、沪液を減圧濃縮した。残留した油状物を酢酸エチルに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留した油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶

出液、ノルマルヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、0.18gの標題化合物を得た。黄色結晶性粉末。

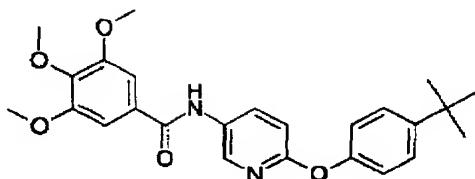
【0156】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.30 (s, 3H)、2.40-2.48 (m, 2H)、2.91 (t, 2H)、5.73 (t, 1H)、6.64-6.85 (m, 6H)、7.04-7.10 (m, 1H)。

以下の表1～58に示される化学構造式を有する化合物(実施例1～220)を合成した。

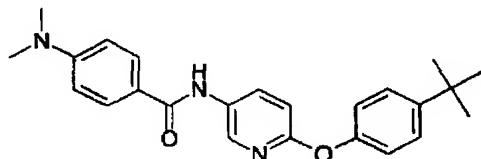
【0157】

【表1】

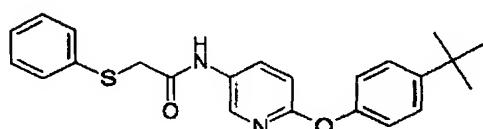
実施例1



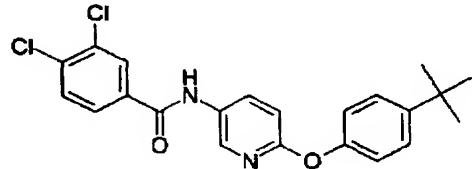
実施例2



実施例3



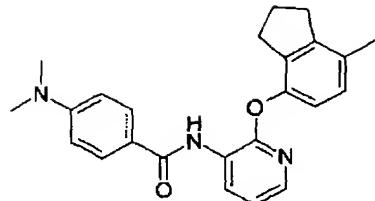
実施例4



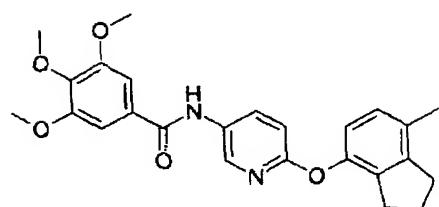
【0158】

【表2】

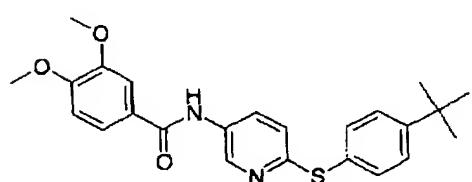
实施例 5



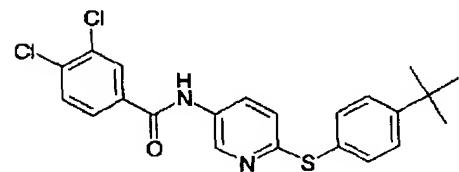
实施例 6



实施例 7



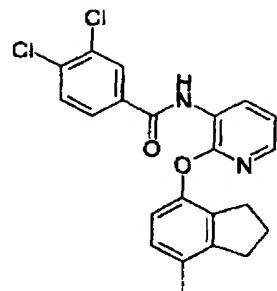
实施例 8



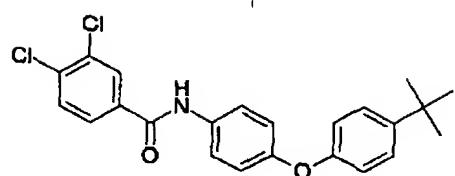
【表3】

【0159】

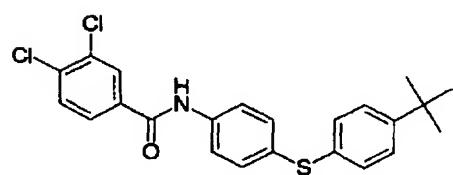
实施例 9



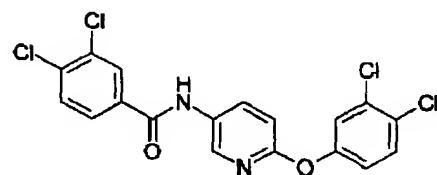
实施例 10



实施例 11



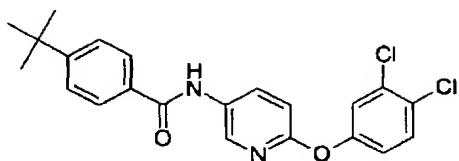
实施例 12



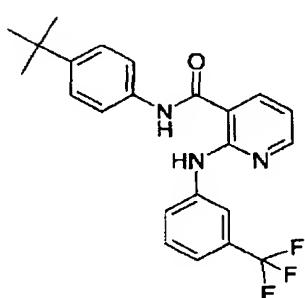
【0160】

【表4】

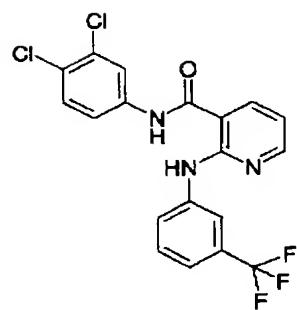
实施例 1.3



实施例 1.4



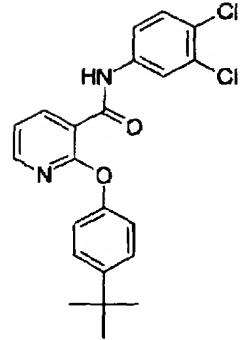
实施例 1.5



【0161】

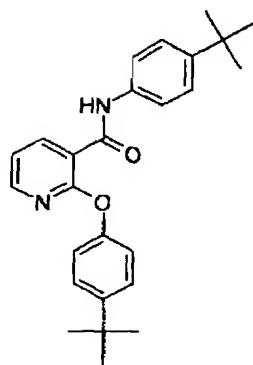
【表5】

実施例 1.6

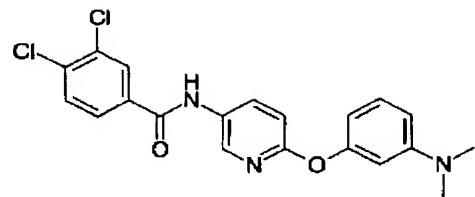


【0162】
【表6】

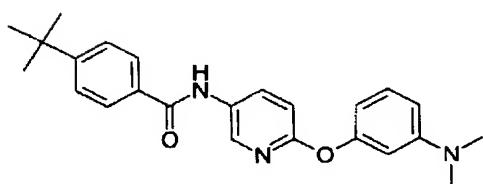
実施例 1.7



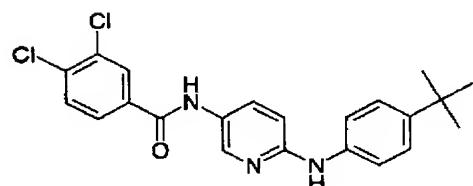
实施例 1·8



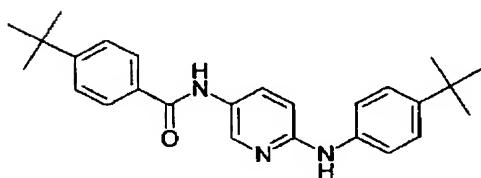
实施例 1·9



实施例 2·0



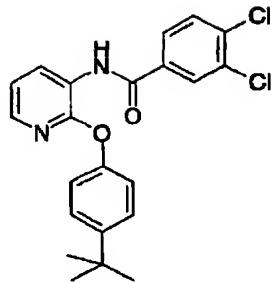
实施例 2·1



【0163】

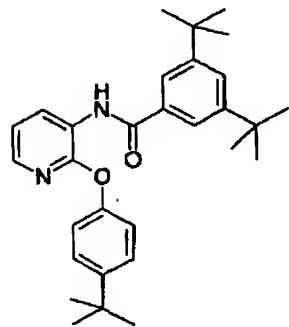
【表7】

实施例 2 2

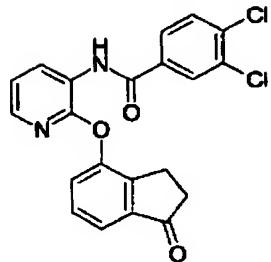


【0164】
【表8】

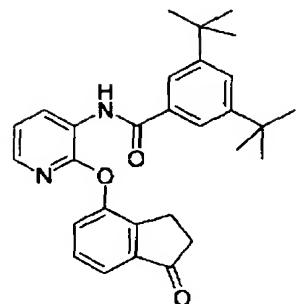
实施例 2 3



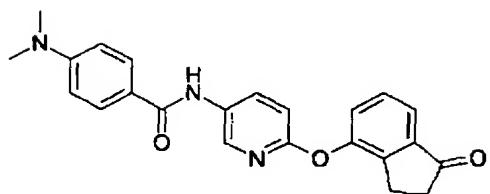
实施例 2 4



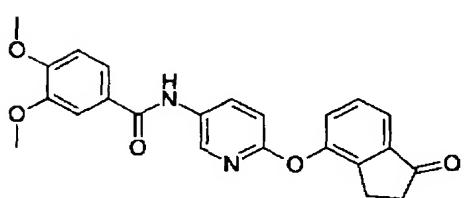
实施例 2.5



实施例 2.6



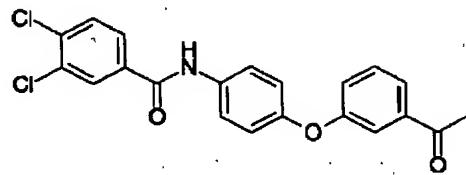
实施例 2.7



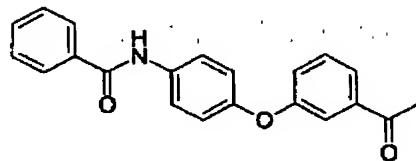
【0165】

【表9】

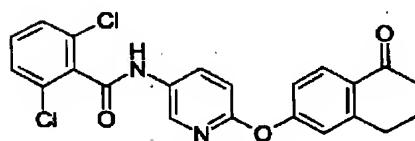
実施例 2 8



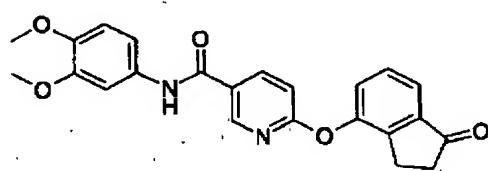
実施例 2 9



実施例 3 0



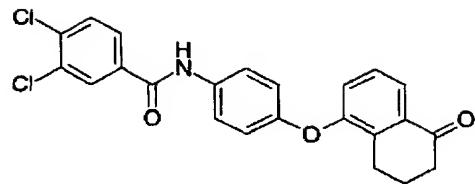
実施例 3 1



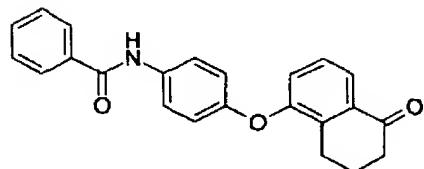
【0166】

【表10】

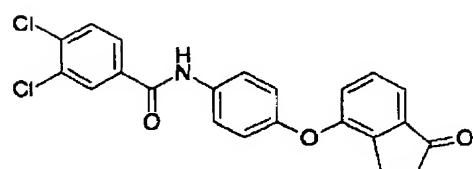
实施例 3.2



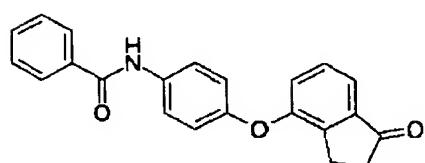
实施例 3.3



实施例 3.4



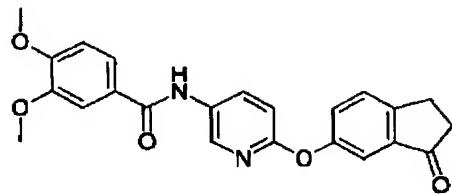
实施例 3.5



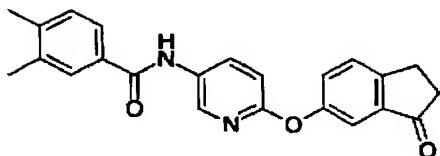
【0167】

【表11】

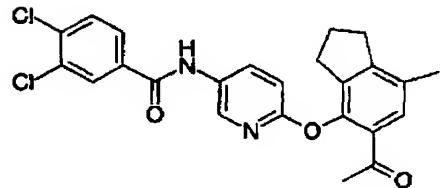
实施例 3 6



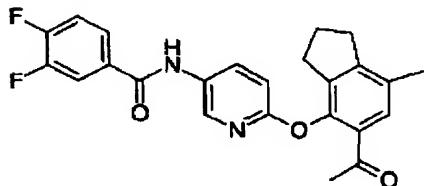
实施例 3 7



实施例 3 8



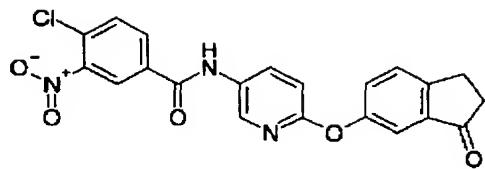
实施例 3 9



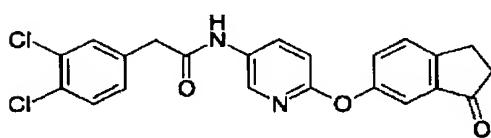
【0168】

【表12】

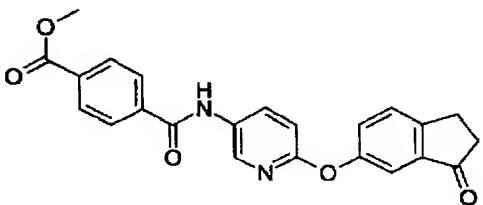
实施例 4 0



实施例 4 1



实施例 4 2



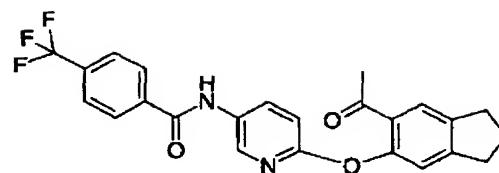
实施例 4 3



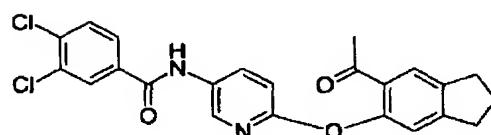
【0169】

【表13】

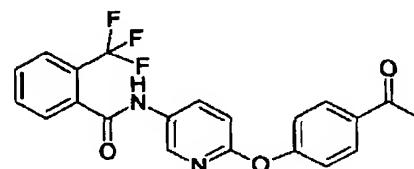
实施例 4-4



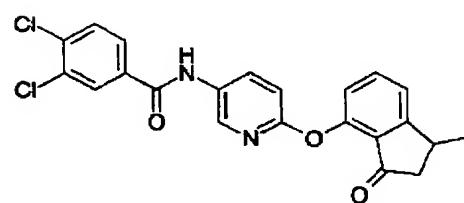
实施例 4-5



实施例 4-6



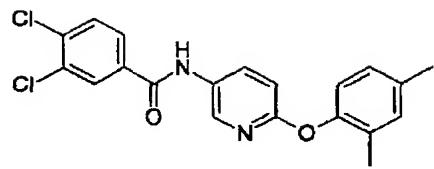
实施例 4-7



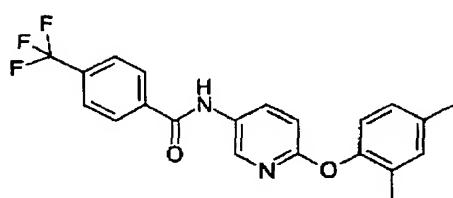
【0170】

【表1-4】

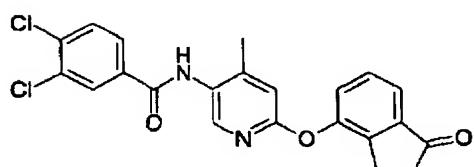
实施例 4.8



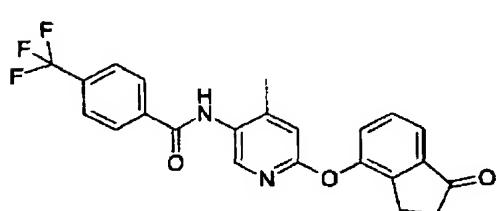
实施例 4.9



实施例 5.0



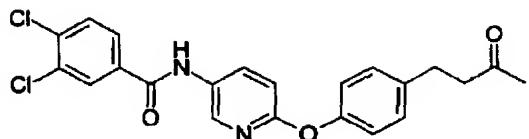
实施例 5.1



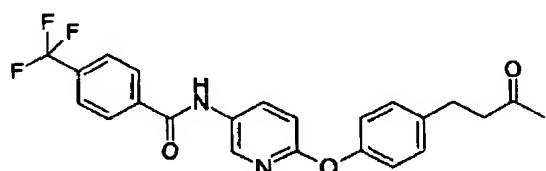
【0171】

【表15】

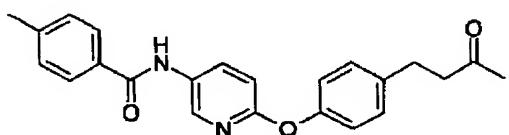
实施例 5 2



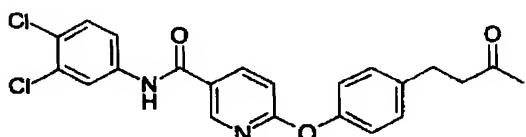
实施例 5 3



实施例 5 4



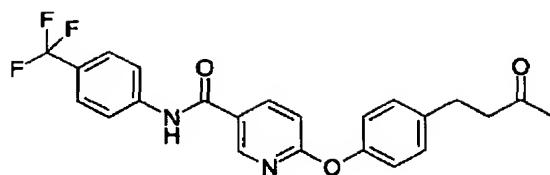
实施例 5 5



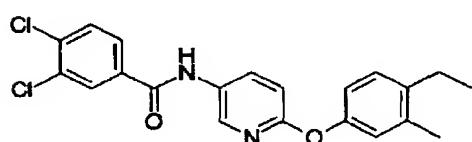
【0172】

【表16】

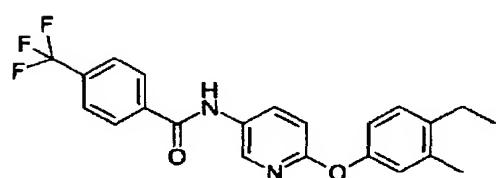
实施例 5.6



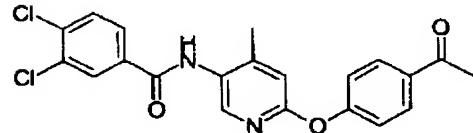
实施例 5.7



实施例 5.8



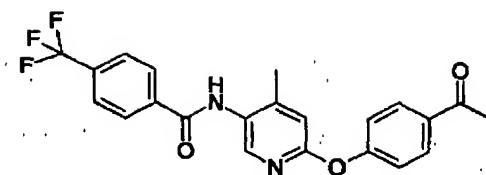
实施例 5.9



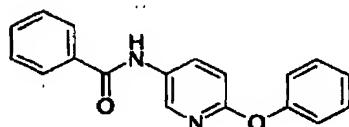
【0173】

【表17】

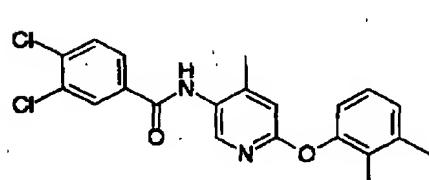
实施例 6 0



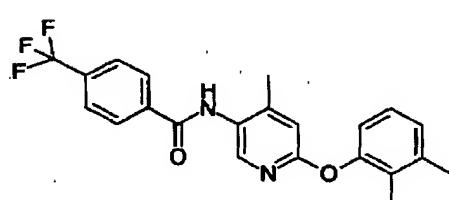
实施例 6 1



实施例 6 2



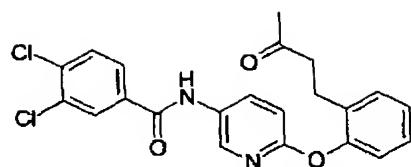
实施例 6 3



【0174】

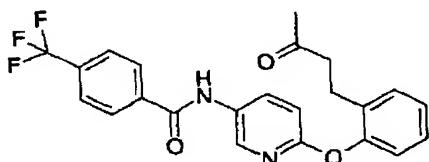
【表18】

实施例 6 4

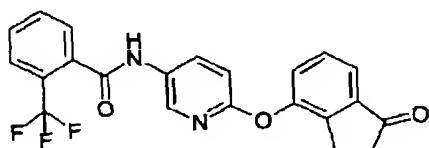


【0175】
【表19】

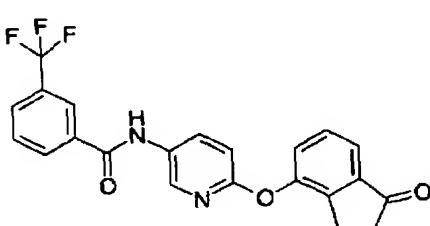
实施例 6 5



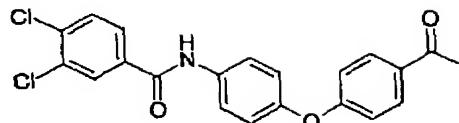
实施例 6 6



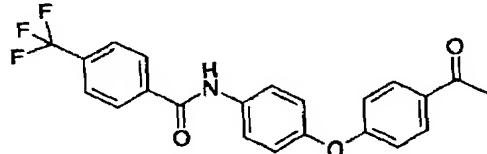
实施例 6 7



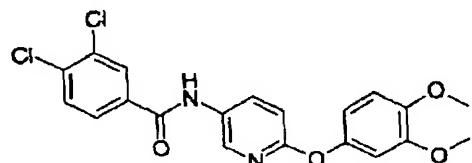
实施例 6 8



实施例 6 9



实施例 7 0

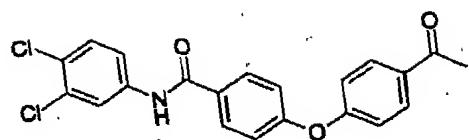


【表20】

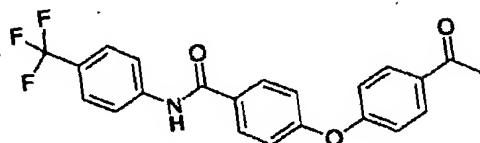
【0176】

(39) 2001-89412 (P2001-8娃鐵)

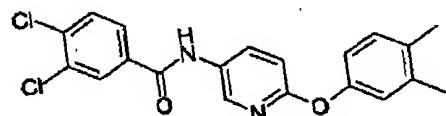
实施例 7.1



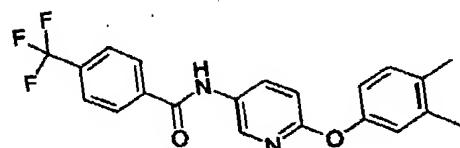
实施例 7.2



实施例 7.3



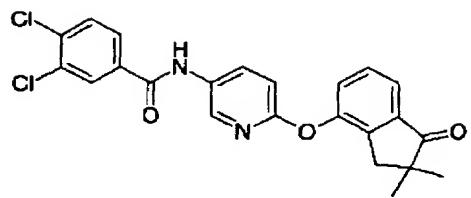
实施例 7.4



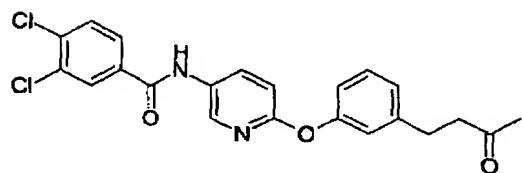
【表21】

【0177】

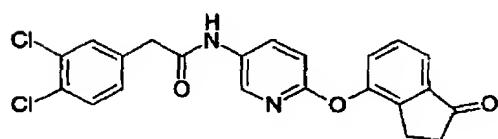
实施例 7.5



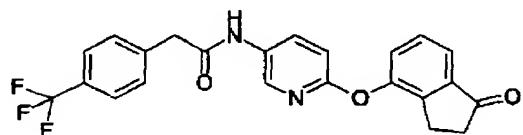
实施例 7.6



实施例 7.7



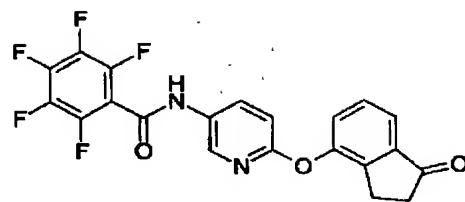
实施例 7.8



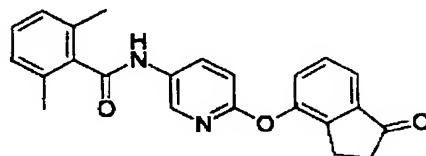
【0178】

【表22】

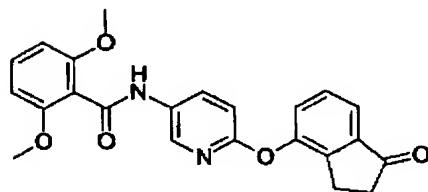
实施例 7 9



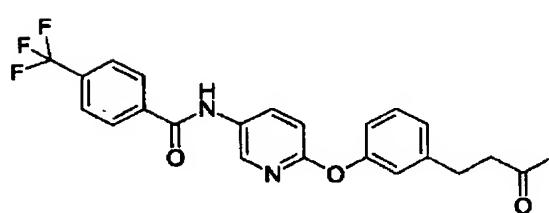
实施例 8 0



实施例 8 1



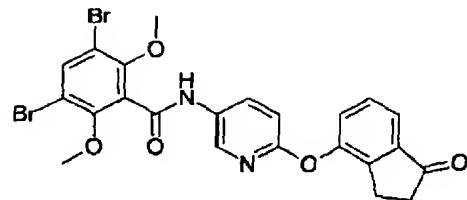
实施例 8 2



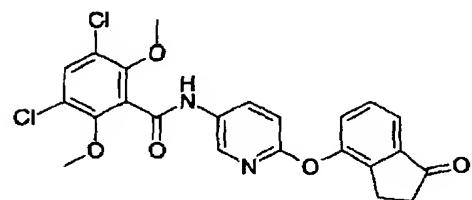
【0179】

【表23】

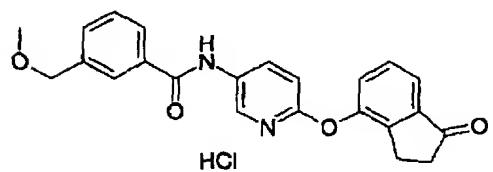
实施例 8.3



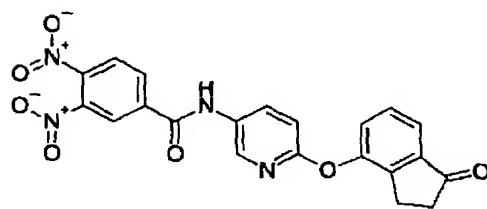
实施例 8.4



实施例 8.5



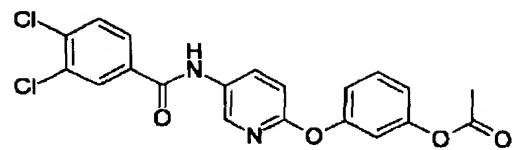
实施例 8.6



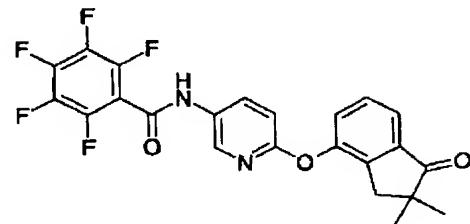
【0180】

【表24】

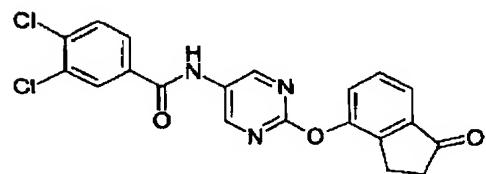
実施例 8.7



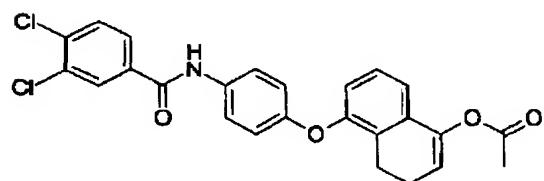
実施例 8.8



実施例 8.9



実施例 9.0

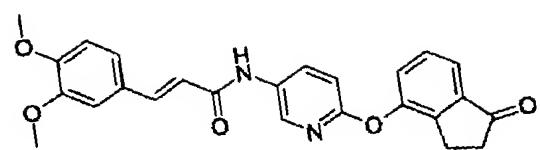


【0181】

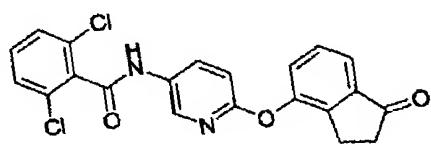
【表25】

(44) 2001-89412 (P 2001-ShA)

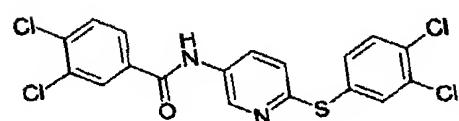
実施例 9.1



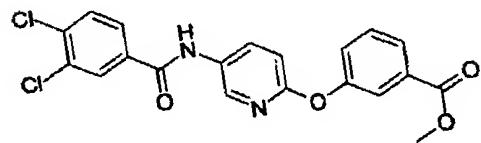
実施例 9.2



実施例 9.3



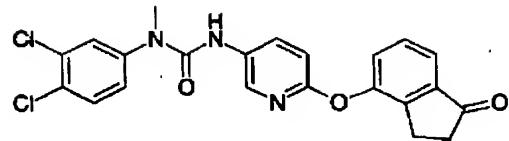
実施例 9.4



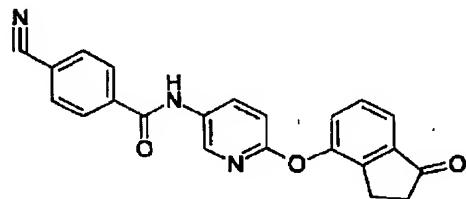
【表26】

【0182】

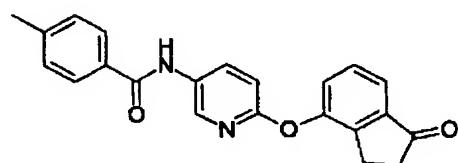
实施例 9 5



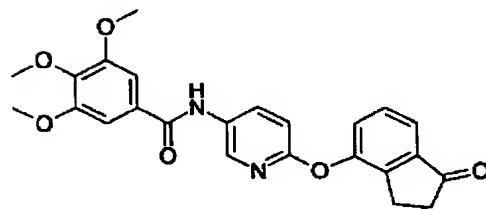
实施例 9 6



实施例 9 7



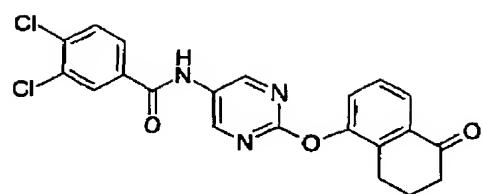
实施例 9 8



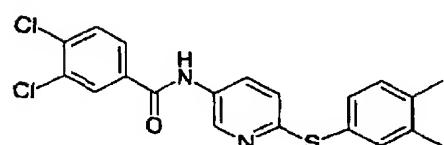
【表27】

【0183】

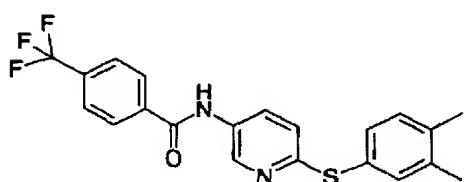
实施例 9 9



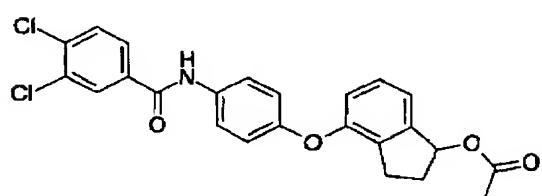
实施例 10 0



实施例 10 1



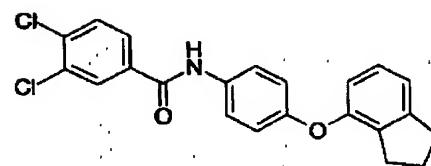
实施例 10 2



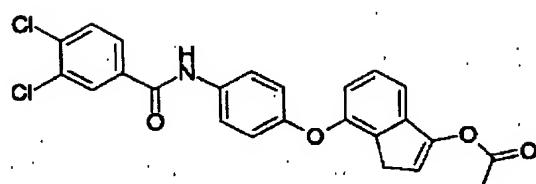
【0184】

【表28】

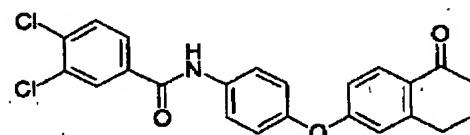
实施例 103



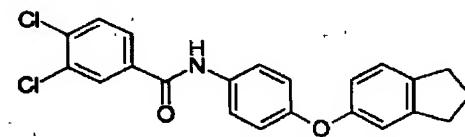
实施例 104



实施例 105



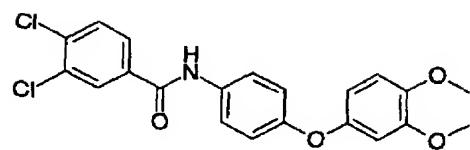
实施例 106



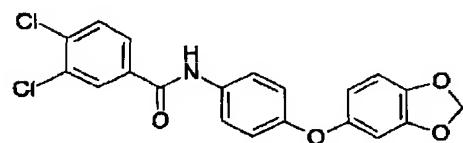
【0185】

【表29】

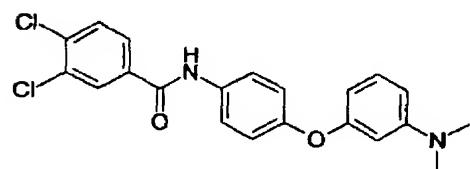
実施例 107



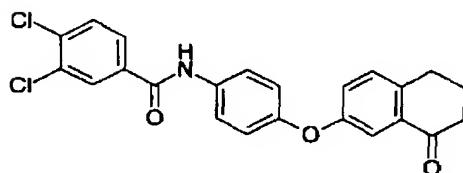
実施例 108



実施例 109



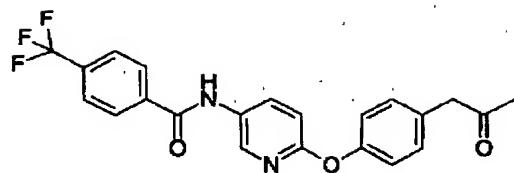
実施例 110



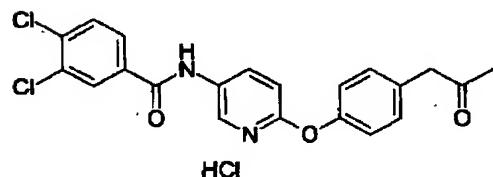
【0186】

【表30】

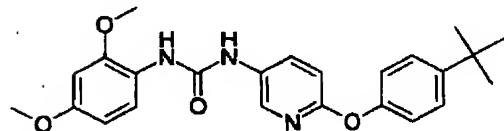
実施例 111



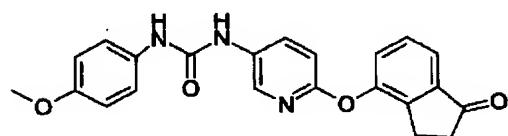
実施例 112



実施例 113



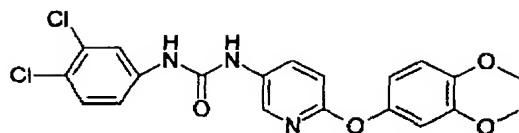
実施例 114



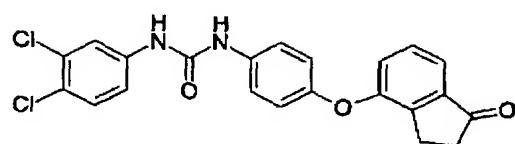
【0187】

【表31】

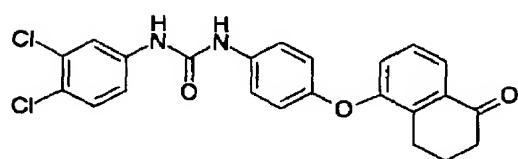
实施例 115



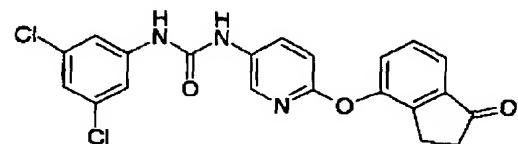
实施例 116



实施例 117



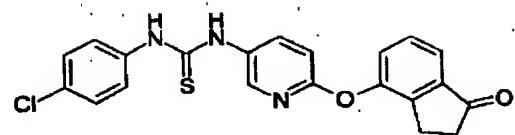
实施例 118



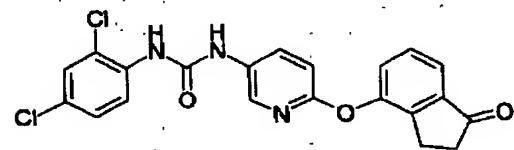
【0188】

【表32】

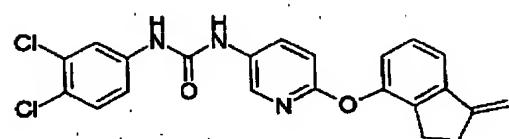
実施例 119



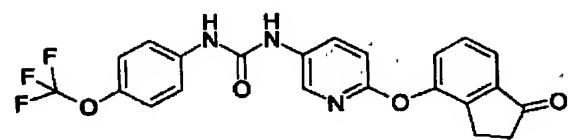
実施例 120



実施例 121



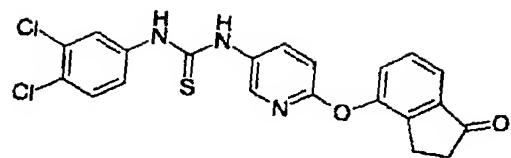
実施例 122



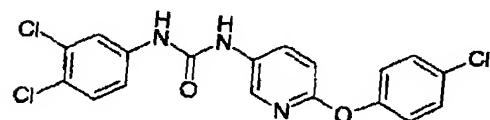
【0189】

【表33】

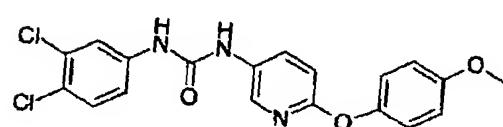
实施例 123



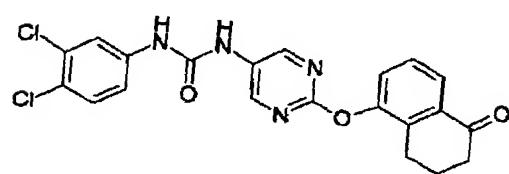
实施例 124



实施例 125



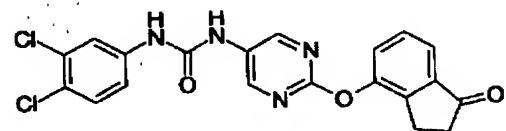
实施例 126



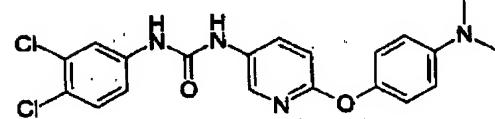
【0190】

【表34】

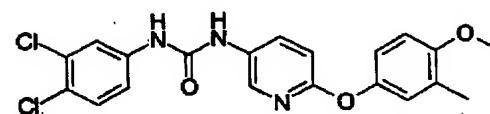
実施例 127



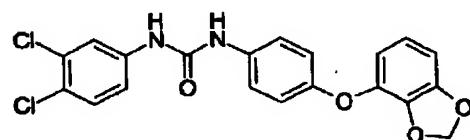
実施例 128



実施例 129



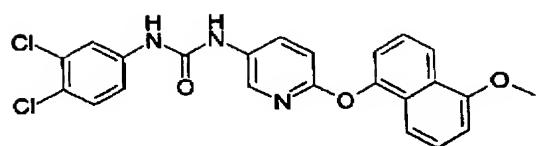
実施例 130



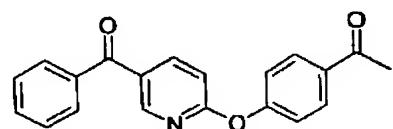
【0191】

【表35】

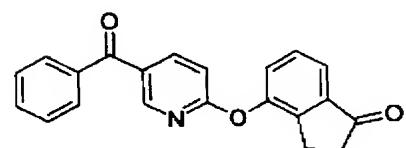
实施例 131



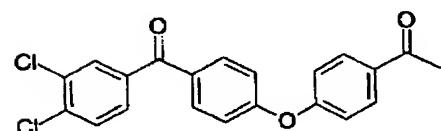
实施例 132



实施例 133



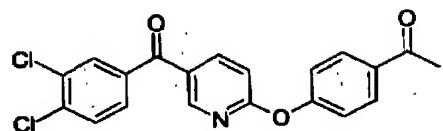
实施例 134



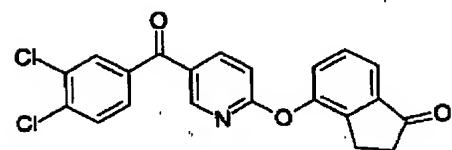
【0192】

【表36】

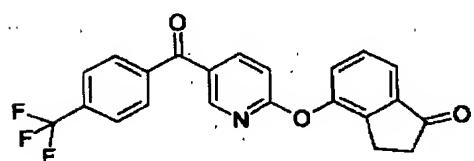
実施例 135



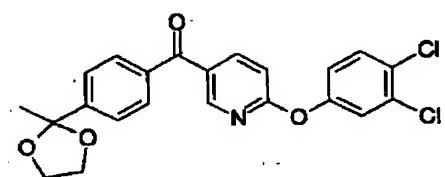
実施例 136



実施例 137



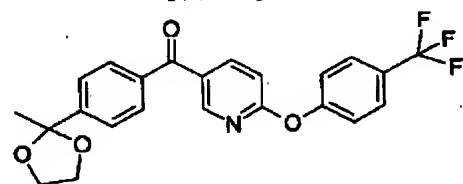
実施例 138



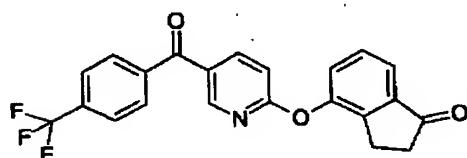
【0193】

【表37】

実施例 139



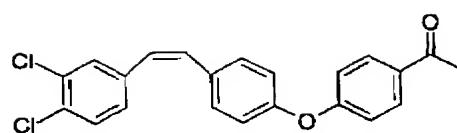
実施例 140



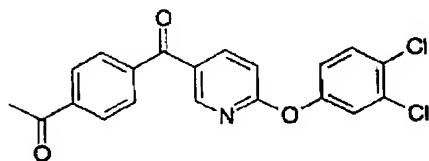
【0194】

【表38】

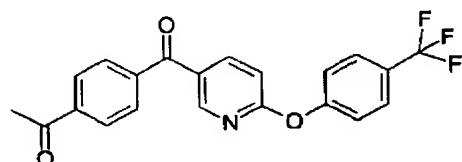
实施例 141



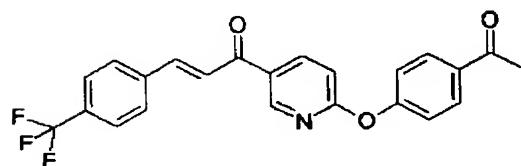
实施例 142



实施例 143



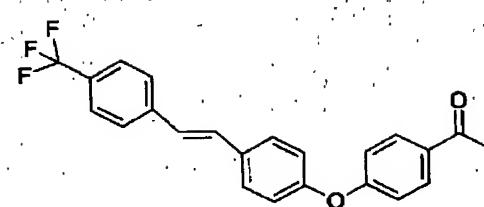
实施例 144



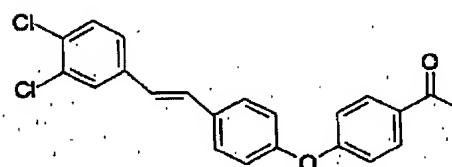
【0195】

【表39】

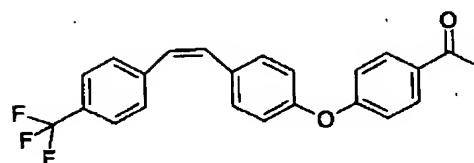
実施例 145



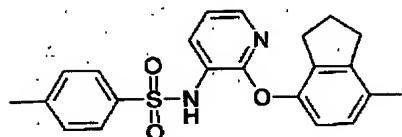
実施例 146



実施例 147



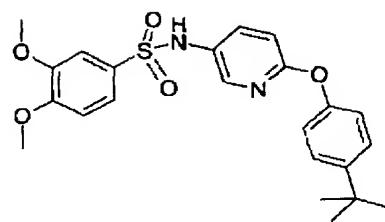
実施例 148



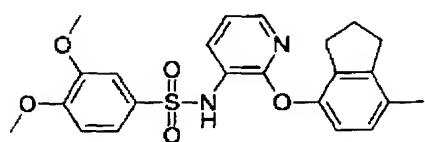
【表40】

【0196】

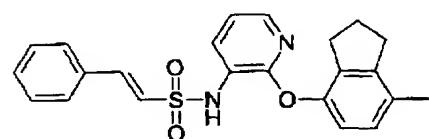
実施例 149



実施例 150



実施例 151



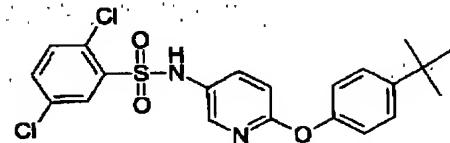
実施例 152



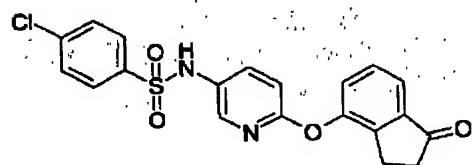
【0197】

【表41】

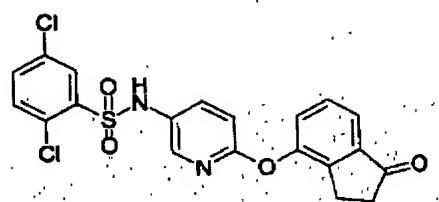
实施例 153



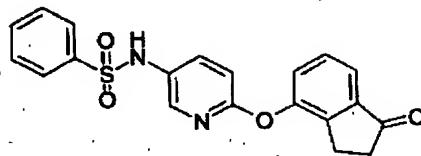
实施例 154



实施例 155

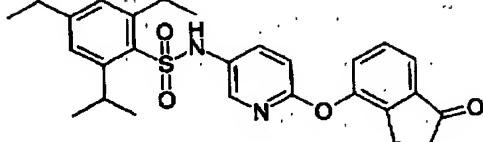


实施例 156

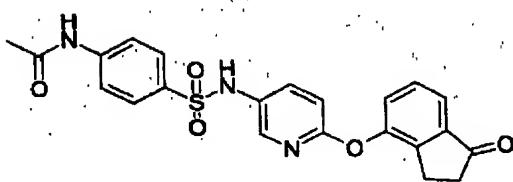


【表42】

实施例 157



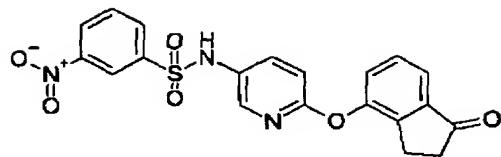
实施例 158



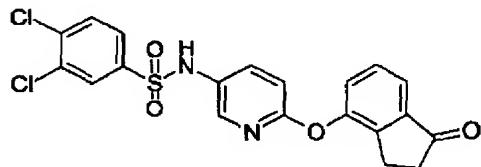
【表43】

【0198】

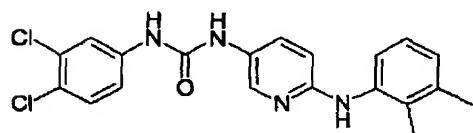
实施例 159



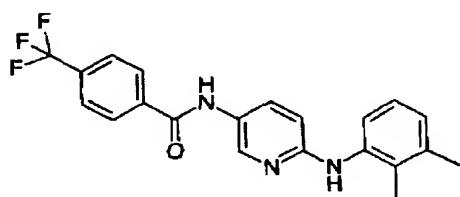
实施例 160



实施例 161



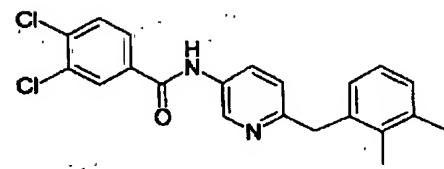
实施例 162



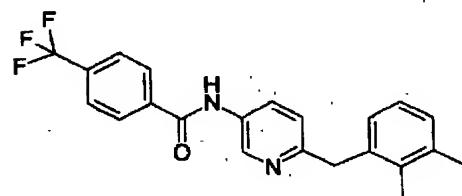
【0200】

【表44】

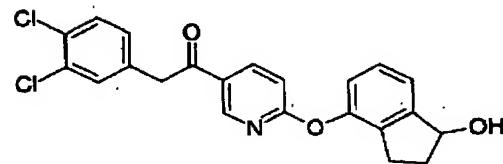
实施例163



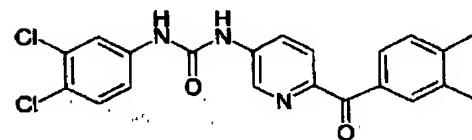
实施例164



实施例165



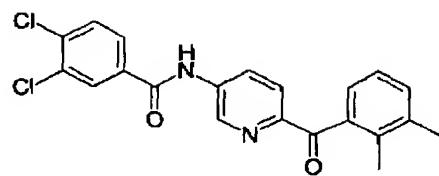
实施例166



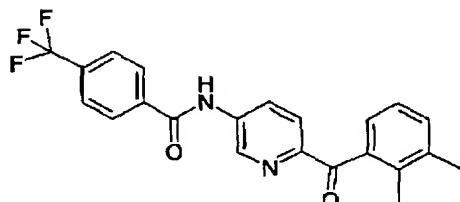
【表45】

【0201】

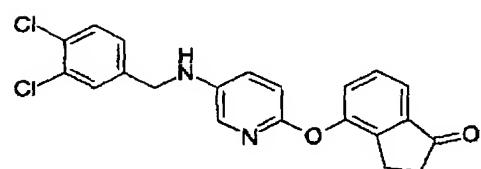
实施例 167



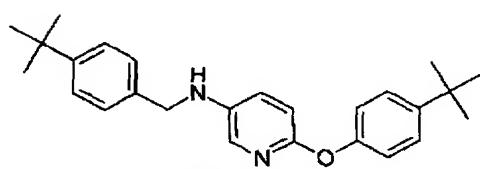
实施例 168



实施例 169



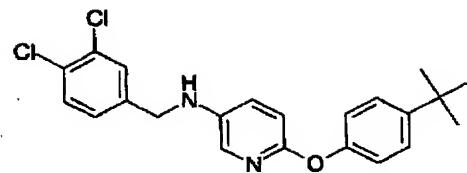
实施例 170



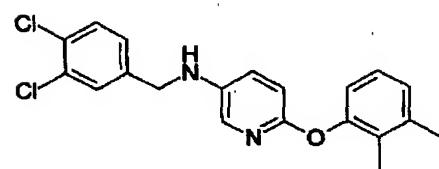
【0202】

【表46】

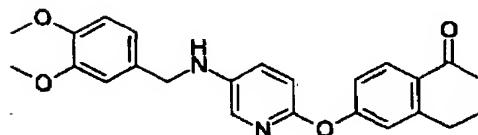
実施例 171



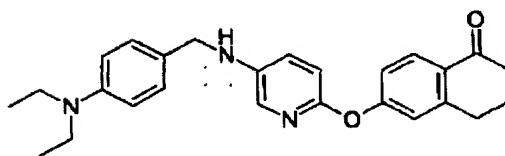
実施例 172



実施例 173



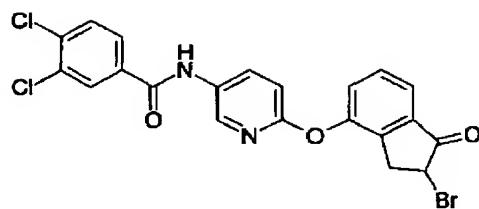
実施例 174



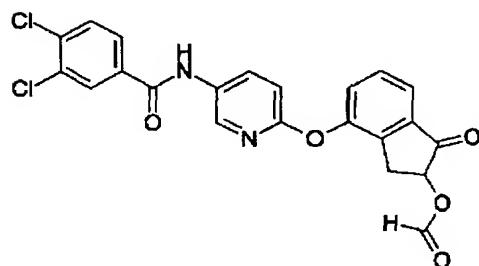
【0203】

【表47】

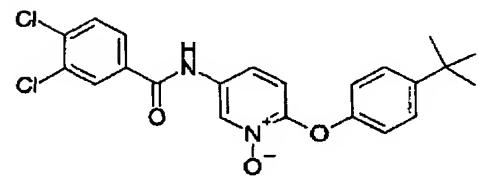
実施例 175



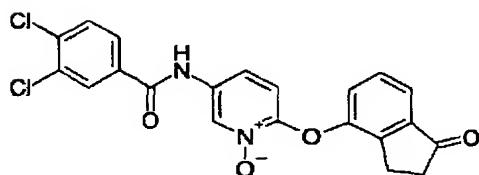
実施例 176



実施例 177



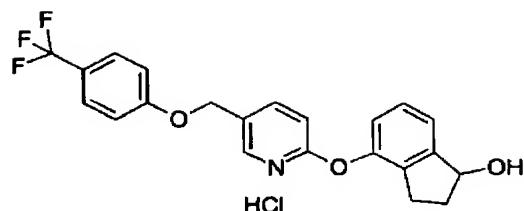
実施例 178



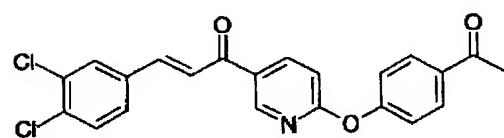
【0204】

【表48】

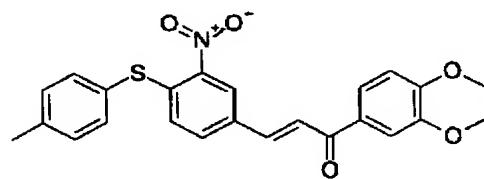
实施例 179



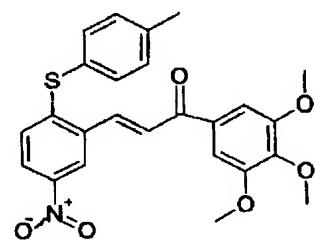
实施例 180



实施例 181



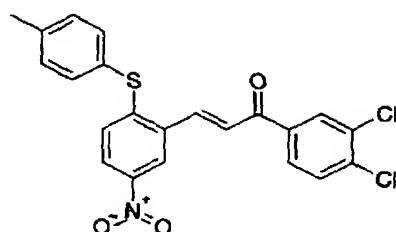
实施例 182



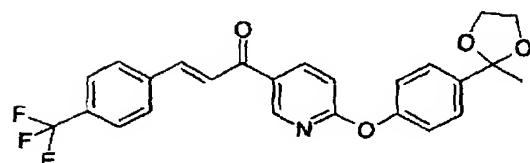
【0205】

【表49】

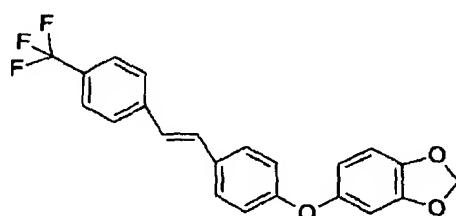
实施例 183



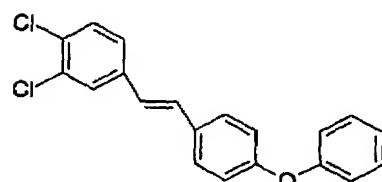
实施例 184



实施例 185



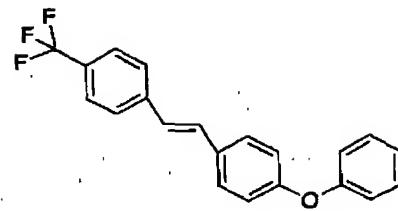
实施例 186



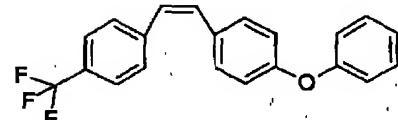
【0206】

【表50】

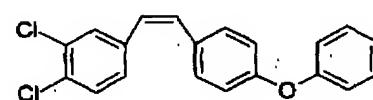
实施例 187



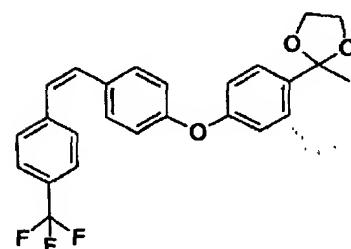
实施例 183



实施例 1 8 9



军旅例 190



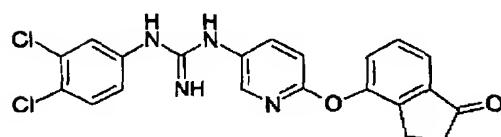
【0207】

【表5-1】

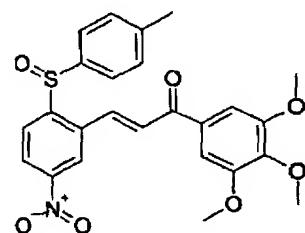
实施例 191



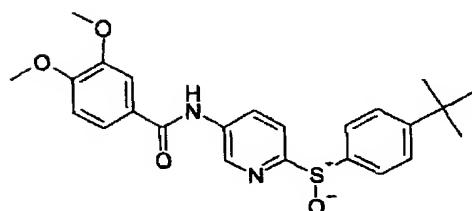
实施例 192



实施例 193



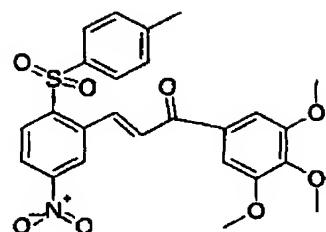
实施例 194



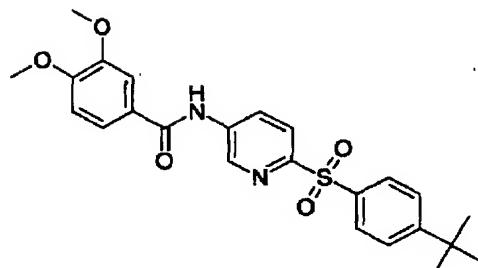
【0208】

【表52】

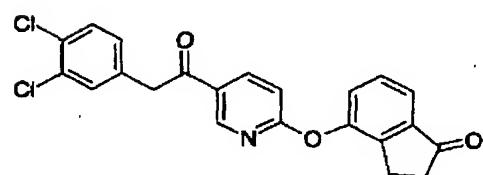
实施例 195



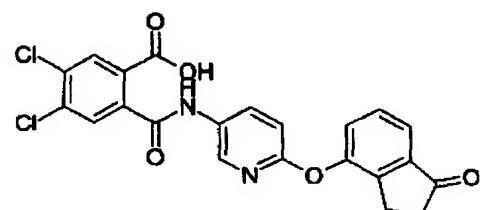
实施例 196



实施例 197



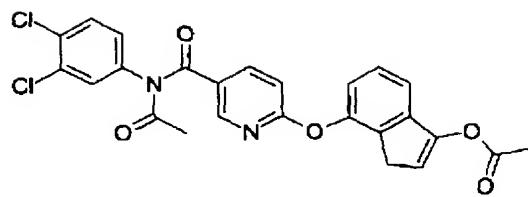
实施例 198



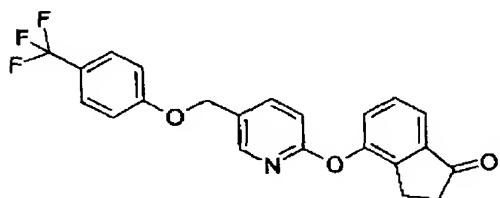
【0209】

【表53】

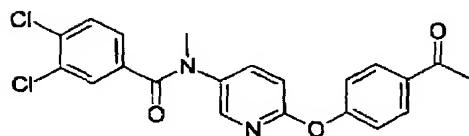
実施例 199



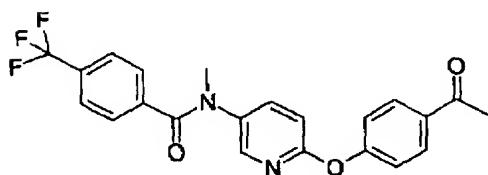
実施例 200



実施例 201



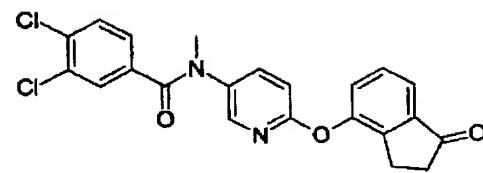
実施例 202



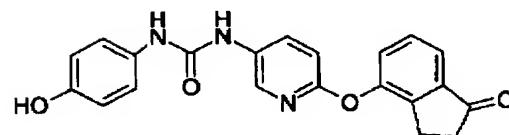
【0210】

【表54】

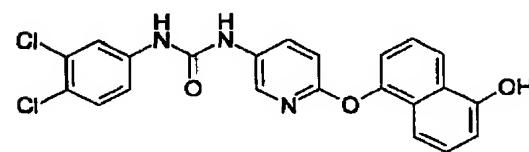
実施例 203



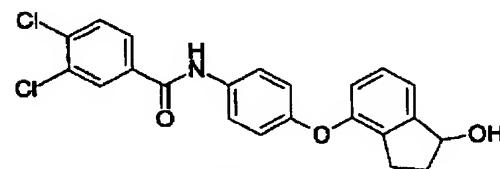
実施例 204



実施例 205



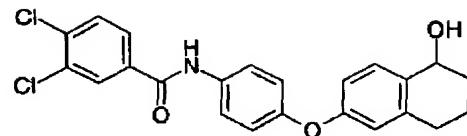
実施例 206



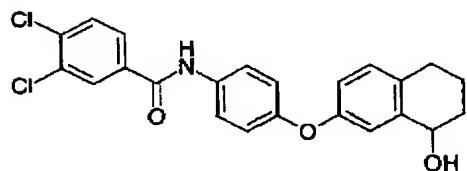
【0211】

【表55】

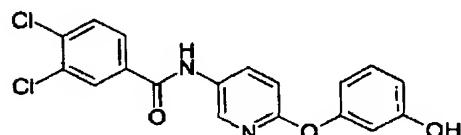
实施例 207



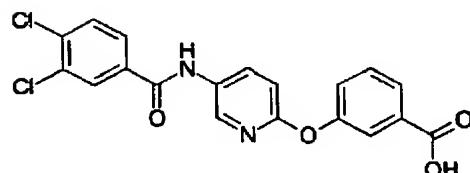
实施例 208



实施例 209



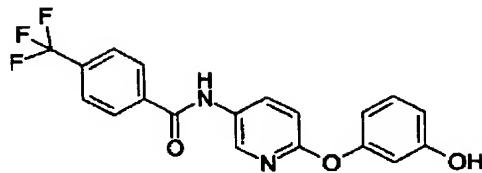
实施例 210



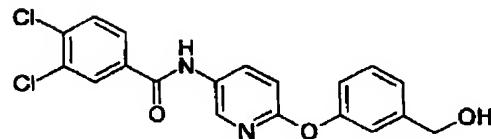
【表56】

【0212】

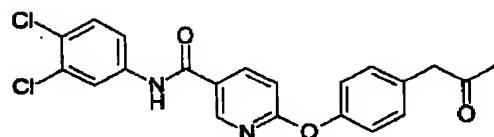
实施例 211



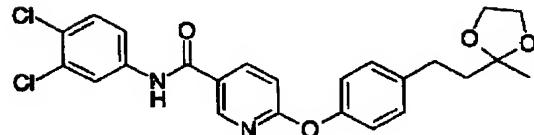
实施例 212



实施例 213



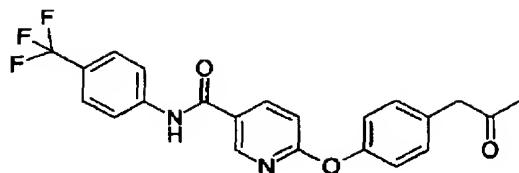
实施例 214



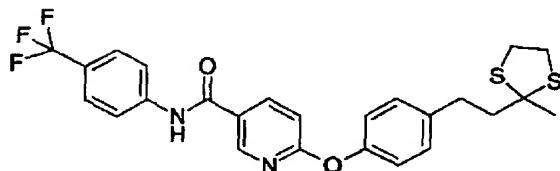
【表57】

【0213】

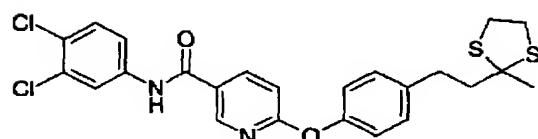
実施例215



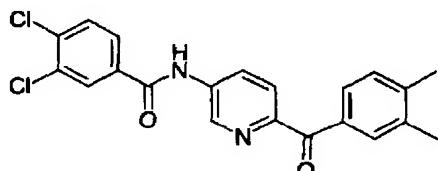
実施例216



実施例217



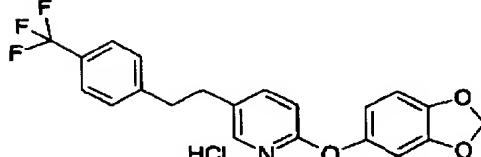
実施例218



【0214】

【表58】

実施例219



【0215】上記の化合物の製造法とNMRまたはマススペクトルのデータを以下に示す。

実施例1

N-(4-[4-(tert-butyl)phenyl]-3,4,5-trimethylbenzimidazol-2(1H)-one)ビリジン-3-イル)-3,4,5-trimethylbenzimidazol-2(1H)-oneの製造

3,4,5-trimethylbenzimidazol-2(1H)-one 440mgのN,N-ジメチルホルムアミド 5mL溶液に氷冷下 3-アミノ-6-[4-(tert-butyl)phenyl]-3,4,5-trimethylbenzimidazol-2(1H)-one (500mg), 塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 430mg及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物290mgを加えた。反応溶液を徐々に室温に戻しながら一日攪拌した。反応溶液に酢酸エチル及び水を加えた。有機

層を分取し飽和重曹水及び水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムで精製したところ 750mg の標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.32 (s, 9H), 3.89 (s, 9H), 6.91 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.99 (br s, 1H), 8.17 (dd, 1H, J=2.6 Hz, 8.9 Hz), 8.25 (d, 1H, J=2.6 Hz).

【0216】以下、同様の方法により実施例2~87の化合物を製造した。

実施例2

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33 (s, 9H), 3.

04 (s, 6H), 6.69 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.88-6.91 (m, 1H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.76-7.79 (m, 3H), 8.21-8.25 (m, 2H).

実施例3

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.32 (s, 9H), 3.77 (s, 2H), 6.86 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.24-7.40 (m, 7H), 7.99 (dd, 1H, J = 3.0 Hz, 8.9 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 8.53 (brs, 1H).

実施例4

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.28 (s, 9H), 6.83 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 6.92-6.97 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.06-8.10 (m, 1H), 8.17 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 8.82 (brs, 1H).

実施例5

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.92-2.00 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.75-2.81 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 6.64 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.87-6.96 (m, 2H), 7.10 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.51 (brs, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 8.56 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, 7.9 Hz).

実施例6

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.98-2.09 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.70-2.75 (m, 2H), 2.86 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.89 (s, 9H), 6.65 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.07 (s, 2H), 7.94 (brs, 1H), 8.13-8.17 (m, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 2.6 Hz).

実施例7

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.34 (s, 9H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.89 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.38-7.52 (m, 6H), 7.93 (brs, 1H), 8.07 (dd, 1H, J = 2.6 Hz, 8.6 Hz), 8.49 (d, 1H, J = 2.6 Hz).

実施例8

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.34 (s, 9H), 6.95 (d, 1H), 7.42-7.52 (m, 4H), 7.56 (d, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.90 (brs, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H), 8.48 (d, 1H).

実施例9

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.01-2.12 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.72 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.86-2.91 (m, 2H), 6.90 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 8.01 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.52 (brs, 1H), 8.80-8.83 (m, 1H).

実施例10

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.33 (s, 9H), 6.91-6.97 (m, 2H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.32-7.38 (m,

2H), 7.57-7.67 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, 8.2 Hz), 7.78 (brs, 1H), 7.96 (d, 1H, J = 2.0 Hz).

実施例11

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.31 (s, 9H), 7.25-7.35 (m, 6H), 7.52-7.56 (m, 3H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.92-7.93 (m, 1H).

実施例12

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 6.99-7.03 (m, 2H), 7.27 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.97 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.19-8.25 (m, 2H).

実施例13

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.36 (s, 9H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.27 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.80-7.83 (m, 2H), 8.23-8.31 (m, 2H).

実施例14

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.33 (s, 9H), 6.82 (dd, 1H, J = 4.3 Hz, 7.6 Hz), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 5H), 7.78-7.87 (m, 3H), 8.08 (m, 1H), 8.40 (dd, 1H, J = 1.3 Hz, 4.6 Hz), 10.50 (brs, 1H).

実施例15

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 6.81-6.86 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.81-7.87 (m, 4H), 8.08 (brs, 1H), 8.41-8.44 (m, 1H), 10.40 (brs, 1H).

実施例16

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.38 (s, 9H), 7.15-7.26 (m, 3H), 7.39 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.93 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.28-8.30 (m, 1H), 8.67-8.70 (m, 1H), 9.89 (brs, 1H).

実施例17

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.32 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.57-7.60 (m, 2H), 8.25-8.28 (m, 1H), 8.69-8.73 (m, 1H), 9.80 (brs, 1H).

実施例18

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.92 (s, 6H), 6.39-6.43 (m, 2H), 6.51-6.55 (m, 1H), 6.89 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.53 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.97 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.11-8.15 (m, 2H), 8.23 (d, 1H, J = 2.6 Hz).

実施例19

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.35 (s, 9H), 2.94 (s, 6H), 6.42-6.48 (m, 2H), 6.53-6.57 (m, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.82-7.93 (m, 2H), 7.89 (brs, 1H), 8.19-8.25 (m, 2H).

実施例20

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.32 (s, 9H), 6.54 (brs, 1H), 6.89 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.88-7.92 (m, 1H), 7.97 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 8.25 (d, 1H, J = 2.6 Hz).

実施例21

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.32 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 6.51 (brs, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.70 (brs, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H, J = 2.6 Hz, 8.9 Hz), 8.25 (d, 1H, J = 2.6 Hz).

実施例22

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.35 (s, 9H), 7.05-7.14 (m, 3H), 7.46 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.48 (brs, 1H), 8.84 (dd, 1H).

実施例23

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.30 (s, 9H), 1.34 (s, 18H), 7.05-7.13 (m, 3H), 7.44 (d, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.89 (dd, 1H), 8.52 (brs, 1H), 8.89 (dd, 1H).

実施例24

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.67-2.71 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.44 (brs, 1H), 8.87 (d, 1H).

実施例25

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.37 (s, 18H), 2.67-2.72 (m, 2H), 2.96-3.01 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 4H), 7.84 (dd, 1H), 8.50 (brs, 1H), 8.92 (dd, 1H).

実施例26

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.66-2.70 (m, 2H), 2.96-3.00 (m, 2H), 3.06 (s, 6H), 6.71 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.68 (brs, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H).

実施例27

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.60-2.64 (m, 2H), 2.84-2.86 (m, 2H), 3.84 (s, 6H), 7.10 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.44-7.65 (m, 5H), 8.23 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 10.28 (brs, 1H).

実施例28

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.58 (s, 3H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.42 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.96 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.14

(brs, 1H).

実施例29

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.57 (s, 3H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.48-7.57 (m, 4H), 7.62-7.68 (m, 3H), 7.86-7.89 (m, 2H), 7.95 (brs, 1H).

実施例30

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.12-2.17 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 6.98-7.07 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.61 (brs, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H).

実施例31

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.63-2.66 (m, 2H), 2.83-2.86 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.93 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.43 (brs, 1H), 7.52-7.59 (m, 3H), 8.40 (dd, 1H), 8.67 (brs, 1H), 10.18 (brs, 1H).

実施例32

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.08-2.17 (m, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 2.91-2.95 (m, 2H), 6.91-6.97 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.05 (brs, 1H).

実施例33

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.09-2.18 (m, 2H), 2.64-2.69 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.47-7.62 (m, 5H), 7.80 (brs, 1H), 7.84-7.89 (m, 3H).

実施例34

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.69-2.73 (m, 2H), 3.04-3.09 (m, 2H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.11 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.59-7.64 (m, 3H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 1.6 Hz).

実施例35

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.64-2.73 (m, 2H), 3.05-3.09 (m, 2H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.47-7.57 (m, 4H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.86-7.89 (m, 2H).

実施例36

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.70-2.74 (m, 2H), 3.13-3.15 (m, 2H), 3.93 (s, 6H), 6.87-6.90 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 2H), 8.14 (brs, 1H), 8.23-8.25 (m, 2H).

実施例37

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.33 (s, 6H), 2.72-2.76 (m, 2H), 3.12-3.16 (m, 2H), 7.00 (d, 1H, J =

8.9 Hz), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.84 (brs, 1H), 8.22-8.23 (m, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H).

実施例38

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.00-2.02 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.58-2.68 (m, 2H), 2.84-2.90 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.18-8.22 (m, 2H), 8.39 (d, 1H), 10.53 (brs, 1H).

実施例39

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.97-2.27 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.52-2.58 (m, 2H), 2.84-2.90 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.59-7.69 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.98-8.06 (m, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.44 (brs, 1H).

実施例40

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.68-2.72 (m, 2H), 3.09-3.13 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.50 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.21-8.29 (m, 2H), 8.48 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.64 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 10.73 (s, 1H).

実施例41

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.71-2.76 (m, 2H), 3.11-3.16 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 6.92-6.95 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 4H), 8.06-8.10 (m, 2H).

実施例42

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.71-2.76 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.46 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.93-7.97 (m, 2H), 8.12-8.16 (m, 3H), 8.26-8.30 (m, 2H).

実施例43

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.58 (s, 3H), 7.19-7.25 (m, 3H), 7.79-7.84 (m, 1H), 7.99-8.03 (m, 3H), 8.27-8.32 (m, 3H), 8.58 (d, 1H), 10.70 (s, 1H).

実施例44

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.10-2.15 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.90-2.95 (m, 4H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.67 (brs, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.07 (brs, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H).

実施例45

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.04-2.09 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.87-2.93 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.63 (brs, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.43 (d, 1H),

10.53 (s, 1H).

実施例46

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.58 (s, 3H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.74-7.89 (m, 4H), 8.02 (d, 2H), 8.24 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 10.83 (brs, 1H).

実施例47

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.43 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.45-3.49 (m, 1H), 6.93 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.21 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 8.59 (brs, 1H).

実施例48

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.13 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 6.87-6.94 (m, 2H), 7.02-7.05 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.84 (brs, 1H), 7.97 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.12-8.17 (m, 1H), 8.19 (d, 1H, J = 2.3 Hz).

実施例49

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.13 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 6.89-6.95 (m, 2H), 7.02-7.05 (m, 1H), 7.08 (brs, 1H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.88 (brs, 1H), 7.97-8.00 (m, 2H), 8.17-8.21 (m, 2H).

実施例50

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.36 (s, 3H), 2.66-2.70 (m, 2H), 2.96-3.00 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.53 (brs, 1H), 7.66 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 8.00 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.26 (s, 1H).

実施例51

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.37 (s, 3H), 2.65-2.70 (m, 2H), 2.96-3.00 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H, J = 1.0 Hz, 7.9 Hz), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.64 (dd, 1H, J = 1.0 Hz, 7.3 Hz), 7.70 (brs, 1H), 7.76-7.79 (m, 2H), 8.01-8.04 (m, 2H), 8.29 (s, 1H).

実施例52

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.11 (s, 3H), 2.79 (s, 4H), 7.00-7.06 (m, 3H), 7.24 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

実施例53

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.11 (s, 3H), 2.79 (s, 4H), 7.00-7.06 (m, 3H), 7.24 (dd, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.15-8.23 (m, 3H), 8.50 (d, 1H), 10.62 (s, 1H).

実施例54

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.11 (s, 3H), 2.39

(s, 3H), 2.79 (s, 4H), 6.99-7.03 (m, 3H), 7.23 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.20 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).

実施例5 5

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.98 (s, 3H), 2.81 (s, 4H), 7.09 (dd, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.69 (d, 1H), 10.54 (s, 1H).

実施例5 6

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.12 (s, 3H), 2.81 (s, 4H), 7.09 (dd, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.28 (dd, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.36 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 10.62 (s, 1H).

実施例5 7

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.22 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 2.29 (s, 3H), 2.57-2.66 (m, 2H), 6.88-6.94 (m, 3H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.57 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.97 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.13-8.18 (m, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 2.3 Hz).

実施例5 8

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.22 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 2.29 (s, 3H), 2.61 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 6.87-6.95 (m, 3H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.95 (brs, 1H), 7.97-8.00 (m, 2H), 8.16-8.21 (m, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 2.3 Hz).

実施例5 9

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.34 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.98-8.03 (m, 3H), 8.31 (s, 1H).

実施例6 0

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.36 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.74 (br s, 1H), 7.76-7.79 (m, 2H), 7.98-8.04 (m, 4H), 8.37 (s, 1H).

実施例6 1

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 6.92-6.95 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.45-7.59 (m, 3H), 7.85-7.88 (m, 2H), 7.95 (brs, 1H), 8.21-8.25 (m, 2H).

実施例6 2

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.09 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.88-6.91 (m, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.22 (s, 1H).

実施例6 3

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.09 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.88-6.91 (m,

1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.75-7.78 (m, 2H), 7.99-8.02 (m, 2H), 8.26 (s, 1H).

実施例6 4

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.01 (s, 3H), 2.75-2.83 (m, 4H), 6.90 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.15-7.29 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.15 (dd, 2H), 8.24 (d, 1H).

実施例6 5

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.05 (s, 3H), 2.65-2.74 (m, 4H), 7.00-7.09 (m, 2H), 7.13-7.34 (m, 3H), 7.93 (d, 2H), 8.16 (d, 2H), 8.22 (dd, 1H), 8.47 (d, 1H), 10.62 (s, 1H).

実施例6 6

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.62-2.67 (m, 2H), 2.85-2.89 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.73-7.88 (m, 4H), 8.21 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.78 (s, 1H).

実施例6 7

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.63-2.67 (m, 2H), 2.85-2.89 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.78-7.84 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.25-8.31 (m, 3H), 8.50 (d, 1H), 10.66 (s, 1H).

実施例6 8

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.58 (s, 3H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.91-7.98 (m, 4H).

実施例6 9

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.58 (s, 3H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.76-7.79 (m, 2H), 7.90 (brs, 1H), 7.92-7.98 (m, 2H), 7.99-8.02 (m, 2H).

実施例7 0

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 3.73 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.64 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 10.54 (brs, 1H).

実施例7 1

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.60 (s, 3H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.83 (brs, 1H), 7.86-7.91 (m, 3H), 7.97-8.02 (m, 2H).

実施例7 2

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.60 (s, 3H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.77-7.80 (m, 2H), 7.89-7.94 (m, 3H), 7.97-8.03 (m, 2H).

実施例7 3

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.24 (s, 6H), 6.82-

6.86 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 2H), 7.13 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.96-7.97 (m, 2H), 8.12-8.16 (m, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 2.6 Hz).

実施例74

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.24 (s, 6H), 6.82-6.86 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 2H), 7.13 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.02 (brs, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 2.3 Hz).

実施例75

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1.12 (s, 6H), 2.74 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.23-8.28 (m, 2H), 8.47 (d, 1H), 10.59 (brs, 1H).

実施例76

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.0 (s, 3H), 2.7 (s, 4H), 6.9 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.3 (t, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.5 (d, 1H), 10.5 (s, 1H).

実施例77

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.64-2.68 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 6.98 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.63 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 8.06-8.11 (m, 2H).

実施例78

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.63-2.67 (m, 2H), 2.91-2.95 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 6.97 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 4H), 7.60-7.65 (m, 3H), 8.06-8.12 (m, 2H).

実施例79

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.64 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 8.19-8.23 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.22 (s, 1H).

実施例80

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.27 (s, 6H), 2.64 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 7.10-7.28 (m, 4H), 7.42-7.54 (m, 3H), 8.24 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

実施例81

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.64 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 6.74 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.34-7.54 (m, 4H), 8.23 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 10.42 (s, 1H).

実施例82

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.15 (s, 3H), 2.74-2.81 (m, 2H), 2.88-2.93 (m, 2H), 6.95-6.98 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.88 (brs, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.21

(d, 1H).

実施例83

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.61 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 3.75 (s, 6H), 6.88 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.39-7.49 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.59 (s, 1H).

実施例84

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.65 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 3.83 (s, 6H), 7.20 (d, 1H), 7.42-7.56 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.83 (s, 1H).

実施例85

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.74 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 6.99 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.55 (m, 4H), 7.80 (d, 1H, J = 7 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 8 Hz), 9.25 (d, 1H, J = 9 Hz), 9.37 (s, 1H), 10.59 (s, 1H).

実施例86

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.62-2.67 (m, 2H), 2.84-2.88 (m, 2H), 7.23 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.46-7.53 (m, 4H), 8.24-8.28 (m, 1H), 8.41-8.49 (m, 2H), 8.74 (d, 1H, J = 2 Hz), 10.90 (s, 1H).

実施例87

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.00 (s, 3H), 6.83-6.90 (m, 3H), 6.92-6.96 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.47 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.05-8.10 (m, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 3 Hz), 8.63 (brs, 1H).

実施例88

ペンタフルオロ-N1-[6-[(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1-オキソ-1H-インデン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル]ベンズアミドの製造
(工程1) 4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2-ジメチル-1-インダノンの製造

氷冷下、THF 30 ml に水素化ナトリウム(60%) 0.20 g、参考例2と同様にして製造した4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-1-インダノン 1.00 g、およびヨードメタン 1 ml を順次加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水に投入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%炭酸カリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留した油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製して、白色粉末として、標題化合物を 0.83 g 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm: 1.21 (s, 6H), 2.83 (s,

2 H), 3.56 (brs, 2 H), 6.83 (dd, 1 H), 7.13 (dd, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 7.34-7.40 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H).

(工程2) ペンタフルオロ-N1-[6-[(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1-オキソ-1H-インデン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル]ベンズアミドの製造

工程1で製造した4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]-2,2-ジメチル-1-インダノンO.32 gをTHF 10 mlに溶かし、氷冷下、ペンタフルオロベンゾイルクロリドO.13 g、次いでトリエチルアミンO.13 mlを加えた。同温で1時間攪拌後、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留した油状物を酢酸エチルとエーテルの混液から結晶化させ、白色粉末として、標題化合物をO.30 g得た。

【0217】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21 (s, 6H), 2.82 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 1H), 7.85 (brs, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H).

以下、実施例88と同様の方法により実施例89～112の化合物を製造した。

実施例89

3,4-ジクロロ-N1-[2-[(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]ベンズアミドの製造

参考例4で製造した4-[(5-アミノピリミジン-2-イル)オキシ]インダン-1-オンO.20 gをテトラヒドロフラン10 mlに溶かし、氷冷下、3,4-ジクロロベンゾイルクロライドO.21 g、次いでトリエチルアミンO.13 mlを加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル-水(各50 ml)に分配し、有機層を1%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留した固体を酢酸エチル-ノルマルヘキサンの混合溶媒から再結晶させ、微黄色の結晶性粉末として標題化合物O.21 gを得た。

【0218】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.65 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.86 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.96 (s, 2H), 10.75 (s, 1H).

実施例90

5-[4-[(3,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]フェノキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イルアセテートO.17 gをテトラヒドロフラン10 mlに溶かし、氷冷下、

3,4-ジクロロベンゾイルクロリドO.13 gを加え、トリエチルアミン88 μlを滴下した。同温で30分攪拌後、酢酸エチル30 mlで希釈し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた固体を酢酸エチル-ノルマルヘキサンから再結晶してO.26 gの標題化合物を得た。白色粉末。

【0219】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.32 (s, 3H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 5.74 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.92-6.95 (m, 3H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 3H), 7.70 (dd, 2H), 7.97 (d, 1H).

実施例91

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.62-2.65 (m, 2H), 2.83-2.86 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 6.67 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.14-7.22 (m, 3H), 7.40-7.58 (m, 4H), 8.22 (dd, 1H), 8.41 (brs, 1H), 10.33 (brs, 1H).

実施例92

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.66-2.70 (m, 2H), 2.96-3.01 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.26-7.44 (m, 5H), 7.63 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H).

実施例93

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7.15 (d, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.58-7.72 (m, 4H), 7.98 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H).

実施例94

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3.85 (s, 3H), 7.17 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.78-7.86 (m, 2H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.22-8.27 (m, 2H), 8.50 (d, 1H, J = 2 Hz), 10.60 (s, 1H).

実施例95

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.60-2.65 (m, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 7.07 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.35-7.49 (m, 4H), 7.64 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 3 Hz), 7.94 (dd, 1H, J = 3 Hz, 9 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 3 Hz), 8.56 (s, 1H).

実施例96

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.62-2.66 (m, 2H), 2.84-2.88 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.45-7.52 (m, 3H), 8.03-8.13 (m, 4H), 8.26 (dd, 1H, J = 3 Hz, 9 Hz), 8.49 (d, 1H, J = 3 Hz), 10.66 (s, 1H).

実施例97

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.62-2.66 (m, 2H), 2.84-2.88 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 7.17 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.44-7.52 (m, 4H),

7.88 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.26 (dd, 1H, J = 3 Hz, 9 Hz), 8.49 (d, 1H, J = 3 Hz), 10.34 (s, 1H).

実施例98

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.68 (t, 2H, J = 6 Hz), 2.98 (t, 3H, J = 6 Hz), 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 7.06 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.09 (s, 2H), 7.44 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.77 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.25 (s, 1H).

実施例99

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.99-2.03 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.81-7.87 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.94 (s, 2H), 10.75 (s, 1H).

【0220】実施例100

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.25 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 6.96 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.26 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.93 (dd, 1H, J = 8 Hz, 2Hz), 8.00 (dd, 1H, J = 9 Hz, 3Hz), 8.21 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.76 (d, 1H, J = 3 Hz), 10.58 (s, 1H).

実施例101

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.25 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 6.97 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.25 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.03 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, 2Hz), 8.15 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.79 (d, 1H, J = 3 Hz), 10.66 (s, 1H).

実施例102

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.09 (s, 3H), 2.05-2.14 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.74-2.86 (m, 1H), 2.94-3.04 (m, 1H), 6.21-6.25 (m, 1H), 6.86-7.01 (m, 3H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 3H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.97 (d, 1H).

実施例103

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.98-2.04 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 10.39 (s, 1H).

実施例104

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.35 (s, 3H), 3.34

(d, 2H, J = 2.3 Hz), 6.33 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 3H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.98 (d, 1H, J = 1.9 Hz).

実施例105

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.99-2.03 (m, 2H), 2.51-2.58 (m, 2H), 2.87-2.91 (m, 2H), 6.84-6.92 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.82-7.97 (m, 5H), 8.22 (d, 1H), 10.48 (s, 1H).

実施例106

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.05-2.16 (m, 2H), 2.88 (t, 4H), 6.80 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.96 (d, 1H).

【0221】実施例107

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.56 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.97 (d, 1H).

実施例108

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 5.98 (s, 2H), 6.49 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.96 (d, 1H).

【0222】実施例109

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.93 (s, 6H), 6.33 (dd, 1H), 6.40-6.41 (m, 1H), 6.49 (dd, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 3H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.97 (d, 1H).

実施例110

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.09-2.19 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.56-7.61 (m, 4H), 7.71 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.98 (d, 1H).

【0223】実施例111

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.19 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 6.98 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.11 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.88 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 9Hz), 8.26 (d, 1H, J = 2.5 Hz).

実施例 112

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.16 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 7.06 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.07 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.22 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.84 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.96 (dd, 1H, J=2.5 Hz, 8.5 Hz), 8.20 (dd, 1H, J=2.5 Hz, 8.5 Hz), 8.24 (d, 1H, J=2.5 Hz), 8.49 (d, 1H, J=2.5 Hz), 10.60 (s, 1H).

実施例 113

N-[6-[4-(tert-ブチル)フェノキシ]ピリジン-3-イル]-N'-(2,4-ジメトキシフェニル)尿素の製造
3-アミノ-6-[4-(tert-ブチル)フェノキシ]ピリジン 200mg の テトラヒドロフラン5ml 溶液に氷冷下、イソシアヌ酸2,4-ジメトキシフェニル 160mg を加えた。反応溶液を徐々に室温に戻しながら一日攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムで精製し、標題化合物 310mg を得た。

【0224】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.29 (s, 9H), 3.72 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.43-6.46 (m, 2H), 6.83 (d, 1H, J=8.6 Hz), 6.94 (brs, 1H), 6.99 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.26 (m, 1H), 7.35 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.98-8.02 (m, 1H).

以下、実施例 113 と同様の方法により実施例 114～131 の化合物を製造した。

【0225】実施例 114

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.49-2.51 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.84-6.90 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.32-7.52 (m, 5H), 8.25 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.58 (brs, 1H), 8.70 (brs, 1H).

実施例 115

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 3.73 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.60 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.95 (brs, 1H), 9.17 (brs, 1H).

実施例 116

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.66 (t, 2H, J=6 Hz), 3.00 (t, 2H, J=6 Hz), 7.03 (d, 2H, J=9 Hz), 7.10 (m, 1H), 7.30-7.55 (m, 4H), 7.50 (d, 2H, J=9 Hz), 7.88 (s, 1H), 8.94 (m, 1H), 9.09 (m, 1H).

実施例 117

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.05 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J=6 Hz), 2.88 (t, 2H, J=6 Hz), 6.94 (d, 2H, J=9 Hz), 7.09 (d, 1H, J=8 Hz), 7.32 (d, 1H, J=8 Hz), 7.34 (d, 1H, J=8 Hz), 7.47 (d, 2H, J=9 Hz), 7.51 (d, 1H, J=8 Hz), 7.68 (d, 1H, J=8 Hz), 7.88 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

実施例 118

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.62-2.66 (m, 2H), 2.84-2.88 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, J=9 Hz), 7.17 (brs, 1H), 7.38-7.54 (m, 5H), 8.03 (dd, 1H, J=3 Hz, 9 Hz), 8.18 (d, 1H, J=3 Hz), 8.98 (brs, 1H), 9.15 (brs, 1H).

実施例 119

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.62-2.66 (m, 2H), 2.85-2.89 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, J=9 Hz), 7.37-7.53 (m, 7H), 7.98 (dd, 1H, J=3 Hz, 9 Hz), 8.08 (d, 1H, J=3 Hz), 9.80 (brs, 1H), 9.99 (brs, 1H).

実施例 120

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.62-2.66 (m, 2H), 2.84-2.88 (m, 2H), 7.09-7.16 (m, 2H), 7.39-7.53 (m, 4H), 8.08 (dd, 1H, J=3 Hz, 9 Hz), 8.16 (d, 1H, J=3 Hz), 8.30 (d, 1H, J=3 Hz), 8.53 (s, 1H), 9.61 (s, 1H).

実施例 121

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.70 (m, 4H), 5.06 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, J=8 Hz), 7.00 (d, 1H, J=8 Hz), 7.26 (t, 1H, J=8 Hz), 7.35 (dd, 1H, J=9 Hz, 3 Hz), 7.41 (d, 1H, J=9 Hz), 7.52 (d, 1H, J=9 Hz), 7.86 (d, 1H, J=3 Hz), 7.98 (dd, 1H, J=9 Hz, 3 Hz), 8.16 (d, 1H, J=3 Hz), 9.03 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).

実施例 122

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.64 (t, 2H, J=6 Hz), 2.86 (t, 2H, J=6 Hz), 7.12 (d, 1H, J=9 Hz), 7.27 (d, 2H, J=9 Hz), 7.35-7.55 (m, 3H), 7.56 (d, 2H, J=9 Hz), 8.03 (dd, 1H, J=9 Hz, 3 Hz), 8.18 (d, 1H, J=3 Hz), 8.99 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

実施例 123

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.64 (t, 2H, J=6 Hz), 2.88 (t, 2H, J=6 Hz), 7.15 (d, 1H, J=9 Hz), 7.40-7.55 (m, 4H), 7.58 (d, 1H, J=9 Hz), 7.88 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H, J=9 Hz, 3 Hz), 8.09 (d, 1H, J=3 Hz), 10.09 (brs, 2H).

実施例 124

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 7.10 (d, 1H, J=9 Hz), 7.17 (dd, 2H, J=2 Hz, 7 Hz), 7.47 (dd, 2H, J=2 Hz, 7 Hz), 7.55 (d, 1H, J=9 Hz), 7.69-7.73 (m, 1H), 8.02-8.06 (m, 2H), 8.35 (d, 1H, J=3 Hz).

z), 9.76 (s, 1H), 10.91 (s, 1H).

実施例125

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.76 (s, 3H), 6.92-7.06 (m, 5H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.51 (d, 1H, J = 9Hz), 7.86 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.94 (dd, 1H, J = 3 Hz, 9 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.84 (s, 1H), 9.06 (s, 1H).

実施例126

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.99-2.03 (m, 2H), 2.58-2.63 (m, 2H), 2.68-2.73 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).

【0226】実施例127

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.64 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.50-7.58 (m, 4H), 7.86 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.26 (s, 1H).

実施例128

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.88 (s, 6H), 6.75 (dd, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.94 (dd, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.06 (s, 1H).

実施例129

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.06 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.75-6.93 (m, 4H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.06 (s, 1H).

実施例130

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 5.98 (s, 2H), 6.69-6.87 (m, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.08 (s, 1H).

実施例131

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.99 (s, 3H), 7.02 (d, 1H, J=7 Hz), 7.10 (d, 1H, J=9 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7 Hz), 7.34 (dd, 1H, J=3 Hz, 9 Hz), 7.41-7.53 (m, 4H), 7.86 (d, 1H, J=2 Hz), 7.98-8.03 (m, 2H), 8.11 (d, 1H, J=2 Hz), 8.87 (s, 1H), 9.09 (s, 1H).

実施例132

2-[(4-アセチル) フェノキシ] -5-ベンゾイルピリジンの製造

(工程1) 2-クロロ-5-[(N-メトキシ-N-メチル) カルバモイル] ピリジンの製造

6-クロロニコチン酸2.0gをN,N-ジメチルホルムアミド10mLに溶かし、氷冷下、N,O-ジメチル

ヒドロキシルアミン塩酸塩1.3g、水溶性カルボジミド2.7g、およびトリエチルアミン2.0mLを加え、室温で24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留した油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製して、薄茶色の油状物として、標題化合物を2.32g得た。

【0227】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3.39 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 7.38-7.41 (m, 1H), 8.00-8.05 (m, 1H), 8.78 (d, 1H, J = 1.7 Hz).

(工程2) 5-ベンゾイル-2-クロロピリジンの製造
アルゴンガス雰囲気下、室温で、プロモベンゼン850mgのテトラヒドロフラン(THF) 6mL溶液にマグネシウム140mgを加えた。2時間攪拌した後、アルゴンガス雰囲気、-20℃冷却下、工程1で製造した2-クロロ-5-[(N-メトキシ-N-メチル) カルバモイル] ピリジン1.0gのTHF 6mL溶液に滴下し、同温で、2時間、さらに室温で1時間攪拌した。氷冷下、攪拌しながら、飽和塩化アンモニウム水50mLを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留した油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製して、微黄色の油状物として、標題化合物を770mg得た。

【0228】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7.47-7.56 (m, 3H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.78-7.82 (m, 2H), 8.08-8.12 (m, 1H), 8.78 (d, 1H, J = 2.3 Hz).

(工程3) 2-[(4-アセチル) フェノキシ] -5-ベンゾイルピリジンの製造

工程2で製造した5-ベンゾイル-2-クロロピリジンおよび4-ヒドロキシアセトフェノンを用いて、参考例1と同様にして、標題化合物を得た。白色粉末。

【0229】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.62 (s, 3H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.77-7.81 (m, 2H), 8.03-8.09 (m, 2H), 8.24-8.28 (m, 1H), 8.59-8.60 (m, 1H).

以下、実施例132と同様の方法により実施例133～140の化合物を製造した。

実施例133

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.67-2.71 (m, 2H), 2.72-3.01 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.77-7.81 (m, 2H), 8.25-8.29 (m, 1H), 8.56-8.57 (m, 1H).

実施例134

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.61 (s, 3H), 7.11-

7.15 (m, 4H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.82-7.85 (m, 2H),
7.89 (d, 1H), 8.00-8.03 (m, 2H).

実施例135

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.62 (s, 3H), 7.12
(dd, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.8
9 (d, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.23 (dd, 1H), 8.57
(d, 1H).

実施例136

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.68-2.72 (m, 2H),
2.96-3.00 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.27-7.64 (m, 4H),
7.70 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.54
(d, 1H).

実施例137

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.70 (m, 2H), 2.96
(m, 2H), 7.17 (d, 1H, J=8 Hz), 7.42 (t, 1H, J=8
Hz), 7.50 (d, 1H, J=8 Hz), 7.71 (d, 1H, J=8 Hz),
7.77 (d, 2H, J=8 Hz), 7.88 (d, 2H, J=8 Hz),
8.27 (dd, 1H, J=2Hz, 8 Hz), 8.55 (d, 1H, J=2 Hz).

実施例138

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.67 (s, 3H), 3.76-
3.81 (m, 2H), 4.05-4.10 (m, 2H), 7.05-7.09 (m, 2H),
7.31 (d, 1H, J = 3 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.
60-7.63 (m, 2H), 7.75-7.78 (m, 2H), 8.22-8.26 (m,
1H), 8.57 (d, 1H, J = 2 Hz).

実施例139

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.67 (s, 3H), 3.75-
3.81 (m, 2H), 4.05-4.10 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, J = 9
Hz), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.69-7.
72 (m, 2H), 7.75-7.78 (m, 2H), 8.23-8.28 (m, 1H),
8.58-8.59 (m, 1H).

実施例140

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.70 (m, 2H), 2.96
(m, 2H), 7.17 (d, 1H, J=8 Hz), 7.42 (t, 1H, J=8
Hz), 7.50 (d, 1H, J=8 Hz), 7.71 (d, 1H, J=8 Hz),
7.77 (d, 2H, J=8 Hz), 7.88 (d, 2H, J=8 Hz), 8.2
7 (dd, 1H, J=2Hz, 8 Hz), 8.55 (d, 1H, J=2 Hz).

実施例141

Z-1-[4-(4-アセチルフェノキシ)フェニル]-
-2-(3,4-ジクロロフェニル)エテンの製造
Z-1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[4-
[4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェノキシ]フェニル]エテン500mgのTHF5mL溶液に氷
冷下濃塩酸0.5mLを加えた。反応溶液を0°Cで15
分間攪拌した。反応溶液に氷冷下炭酸水素ナトリウムを
加えアルカリ性とした後、酢酸エチル抽出を行なった。
酢酸エチル層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄後、無
水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さを
シリカゲルカラムクロマトで精製し(n-ヘキサン/酢
酸エチル=5/1)、420mgの標題化合物を得た。

【0230】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.58 (s,
3H), 6.48 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 1
2.2 Hz), 6.93-6.98 (m, 2H), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.0
6-7.10 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 2
H), 7.93-7.96 (m, 2H).

以下、実施例141と同様の方法により実施例142～
147の化合物を製造した。

実施例142

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.67 (s, 3H), 7.05-
7.12 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.50 (d, 1
H, J = 8.9 Hz), 7.84-7.87 (m, 2H), 8.05-8.09 (m, 2
H), 8.23-8.28 (m, 1H), 8.56-8.57 (m, 1H).

実施例143

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.63 (s, 3H), 7.13
(d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.69-7.73
(m, 2H), 7.84-7.87 (m, 2H), 8.05-8.08 (m, 2H), 8.2
5-8.29 (m, 1H), 8.58 (d, 1H, J = 2.0 Hz).

実施例144

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.63 (s, 3H), 7.12
(d, 1H), 7.26-7.47 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.70-7.81
(m, 4H), 7.84 (d, 1H), 8.04-8.08 (m, 2H), 8.40 (d
d, 1H), 8.87 (d, 1H).

実施例145

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.59 (s, 3H), 7.02-
7.10 (m, 5H), 7.19 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 7.53-7.58
(m, 2H), 7.61 (m, 4H), 7.94-7.99 (m, 2H).

実施例146

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.58 (s, 3H), 6.94
(d, 1H, J = 16.2 Hz), 7.02-7.34 (m, 6H), 7.42 (d,
1H, J = 8.3 Hz), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, J
= 2.0 Hz), 7.94-7.98 (m, 2H).

実施例147

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.58 (s, 3H), 6.60
(d, 1H, J = 13 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 13 Hz), 6.92-
6.95 (m, 2H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 2
H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.93-7.9
7 (m, 2H).

実施例148

4-メチル-N-[(2-(7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]ピリジン-
3-イル]ベンゼンスルホンアミドの製造
3-アミノ-2-[(7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]ピリジン200
mgのピリジン2mL溶液に氷冷下、塩化4-メチルベ
ンゼンスルホニル160mgを加えた。反応溶液を徐々
に室温に戻しながら18時間攪拌した。反応溶液を減圧
下濃縮し、残さに酢酸エチル及び飽和重曹水を加えた。
酢酸エチル層を分取し、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗
浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し
た。残差をシリカゲルカラムクロマトにより精製し(溶

出液：n-ヘキサン／酢酸エチル=5/1）、290mgの標題化合物を得た。

【0231】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.92-1.97 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.31 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.40 (s, 3H), 2.80-2.85 (m, 2H), 6.47 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.07 (brs, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.69 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.80 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, 4.9 Hz), 7.95 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, 7.9 Hz)。

以下、実施例148と同様の方法により実施例149～160の化合物を製造した。

【0232】実施例149

N-[6-(4-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]-3,4-ジメトキシベンゼンスルホンアミドの製造

(3-アミノ-6-[(4-tert-ブチル)フェノキシ]ピリジン484mgのピリジン10mL溶液に塩化3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル473mgを加え、室温下6時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残さに酢酸エチルを加え10%塩酸、飽和食塩水、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄した。酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残差をエーテルにより結晶化させ標題化合物650mgを得た。)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.32 (s, 9H), 3.83 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.46 (brs, 1H), 6.82-6.88 (m, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.03-7.41 (m, 3H), 7.58 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H)。

実施例150

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.93-1.98 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.79-2.85 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.48 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.91-6.96 (m, 2H), 7.05 (brs, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H)。

実施例151

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.85-1.96 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.53 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.79-2.85 (m, 2H), 6.71 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 15.5 Hz), 6.93-6.98 (m, 2H), 7.02 (brs, 1H), 7.36-7.43 (m, 5H), 7.51 (d, 1H, J = 15.5 Hz), 7.85 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, 4.9 Hz), 7.89-7.92 (m, 1H)。

実施例152

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.32 (s, 9H), 6.46 (brs, 1H), 6.78 (d, 1H, J = 15.5 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 8H), 7.67-7.71 (m, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 3.0 Hz)。

実施例153

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.32 (s, 9H), 6.84 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 6.98-7.02 (m, 3H), 7.37-7.

40 (m, 2H), 7.46-7.47 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.90 (m, 1H)。

実施例154

¹H-NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) δ ppm : 2.64-2.68 (m, 2H), 2.86-2.91 (m, 2H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 9.22 (brs, 1H)。

実施例155

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.59-2.61 (m, 2H), 2.69-2.71 (m, 2H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 7.84-7.85 (m, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 10.81 (brs, 1H)。

実施例156

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.58-2.62 (m, 2H), 2.70-2.74 (m, 2H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.52-7.65 (m, 4H), 7.70-7.77 (m, 3H), 10.31 (brs, 1H)。

実施例157

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.16 (d, 12H, J = 7 Hz), 1.23 (_d6H, J = 7Hz), 2.62-2.66 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 3H), 3.87-3.96 (m, 2H), 6.30 (brs, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.28-7.40 (m, 1H), 7.43-7.65 (m, 3H)。

実施例158

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1.99 (s, 3H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.70-2.72 (m, 2H), 7.05-7.37 (m, 1H), 7.39-7.54 (m, 3H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 3H), 10.17 (brs, 1H), 10.33 (brs, 1H)。

実施例159

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.65-2.70 (m, 2H), 2.87-2.91 (m, 2H), 6.99(d, 1H, J = 9 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.67-7.78 (m, 3H), 7.97 (brs, 1H), 8.06-8.10 (m, 1H), 8.38-8.42 (m, 1H), 8.56 (m, 1H)。

実施例160

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.65-2.70 (m, 2H), 2.88-2.92 (m, 2H), 6.63(brs, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.55-7.56 (m, 2H), 7.65-7.71 (m, 3H), 7.80-7.81 (m, 1H)。

実施例161

工程(1) (2,3-ジメチルフェニル)-(5-ニトロ-2-ピリジン-2-イル)アミンの製造
2-クロロ-5-ニトロピリジン(2.4g)、2,3-キシリジン(2.02g)の酢酸(5mL)の溶液を100°Cで、17時間加熱した。反応液に、酢酸エチル、次いで飽和重曹水を加え析出している化合物を汎取した。酢酸エチルで汎取した化合物を洗浄し標題化合物

(中間体化合物)を得た(3.04g)。¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 2.18(s, 3H), 2.35(s, 3H), 6.37(d, 1H, J=9.5Hz), 7.06(brs, 1H), 7.17(s, 3H), 8.18(dd, 1H, J=9.5Hz, 2.7Hz), 9.06(d, 1H, J=2.7Hz)。工程(1)で得られた化合物を用いて、実施例113と同様の方法により実施例161の目的化合物を製造した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.99(s, 3H), 2.09(s, 3H), 6.60(d, 1H, J=8Hz), 6.90(d, 1H, J=8Hz), 7.02(t, 1H, J=8Hz), 7.25(d, 1H, J=8Hz), 7.32(dd, 1H, J=9Hz, 2.5Hz), 7.50(d, 1H, J=9Hz), 7.59(dd, 1H, J=9Hz, 2.5Hz), 7.86(d, 1H, J=2.5Hz), 8.00(s, 1H), 8.05(d, 1H, J=2.5Hz), 8.47(s, 1H), 8.96(s, 1H)。

実施例162

実施例161と同様の方法により実施例162の化合物を製造した(最終工程は実施例88の方法によった)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 2.10(s, 3H), 2.27(s, 3H), 6.63(d, 1H, J=8Hz), 6.64(d, 1H, J=9Hz), 7.05(t, 1H, J=8Hz), 7.25(d, 1H, J=8Hz), 7.84(dd, 1H, J=9Hz, 2Hz), 8.16(s, 1H), 7.91(d, 2H, J=8Hz), 8.14(d, 2H, J=8Hz), 8.36(d, 1H, J=2Hz), 10.33(s, 1H)。

実施例163

(工程1) 6-(2,3-ジメチルベンジル)-3-ビリジニルアミンの製造2-(2,3-ジメチルベンゾイル)-5-ニトロピリジンを1,3-プロパンジオール(4mL)に懸濁させ、ヒドラジン・1水和物(380μL)、水酸化カリウム(730mg)を加え、160℃で7時間加熱した。反応溶液に、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)で精製し標題化合物を得た(120mg)。
¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 2.13(s, 3H), 2.28(s, 3H), 3.56(brs, 2H), 4.09(s, 2H), 6.72(d, 1H, J=8.3Hz), 6.87(dd, 1H, J=8.3Hz, 3.0Hz), 7.04(m, 3H), 8.05(d, 1H, J=3.0Hz)。

工程1で得られた化合物を用いて、実施例88と同様の方法により実施例163の化合物を製造した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 2.13(s, 3H), 2.25(s, 3H), 4.29(s, 2H), 7.08(m, 3H), 7.40(d, 1H, J=8Hz), 7.87(d, 1H, J=8Hz), 7.99(dd, 1H, J=8Hz, 2Hz), 8.28(d, 1H, J=2Hz), 8.38(dd, 1H, J=8Hz, 2Hz), 9.08(d, 1H, J=2Hz), 11.00(s, 1H)。

実施例164

実施例163と同様の方法により実施例164の化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 2.13(s, 3H), 2.25(s, 3H), 4.28(s, 2H), 7.08(m, 3H), 7.38(d, 1H, J=9Hz), 7.96(d, 2H, J=8Hz), 8.20(d, 2H, J=8Hz), 8.38(dd, 1H, J=9Hz, 2Hz), 9.09(d, 1H, J=2Hz), 11.03(s, 1H)。

実施例165

(工程1) 6-[1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]オキシニコチン酸の製造

エチル 6-[1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]オキシニコチネート(2.32g)のジオキサン(20mL)の溶液に、2N水酸化ナトリウム(5.6mL)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応溶液を氷冷し、1N塩酸(11.2mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、減圧下で濃縮し、標題化合物を得た(2.16g)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 0.13(s, 3H), 0.16(s, 3H), 0.91(s, 9H), 1.60-2.80(m, 4H), 5.30(t, 1H, J=7Hz), 6.97(d, 1H, J=8Hz), 7.00(d, 1H, J=8Hz), 7.12(d, 1H, J=8Hz), 7.29(t, 1H, J=8Hz), 8.22(dd, 1H, J=8Hz, 2Hz), 8.60(d, 1H, J=2Hz)。

(工程2) N-メトキシ-N-メチル 6-[1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]オキシニコチンアミドの合成

6-[1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]オキシニコチン酸(216g)のDMF(60mL)溶液に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン・塩酸塩(660mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(860mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(1.29g)、トリエチルアミン(1.96mL)を加え、室温で5時間攪拌し

た。反応溶液を、減圧下で濃縮し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、濃縮した後、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2:1）で精製することにより標題化合物を得た（1.92g）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.16 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.90 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H, J=16Hz), 3.37 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 5.31 (t, 1H, J=7Hz), 6.89 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.01 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.30 (t, 1H, J=7.5Hz), 8.08 (dd, 1H, J=8.5, 2Hz), 8.61 (d, 1H, J=2Hz).

(工程3) 1-(6-[1-(tert-ブチルージメチルーシラニルオキシ)インダン-4-イルオキシ]-ピリジン-3-イル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-エタノンの製造

マグネシウム（280mg）のジエチルエーテル（4ml）溶液に、3,4-ジクロロベンジルクロリド（740mg）のジエチルエーテル溶液（5ml）を滴下し、滴下終了後、10分間攪拌した。この反応溶液を、N-メトキシ-N-メチル-6-[1-(tert-ブチルージメチルーシラニルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]オキシ]ニコチンアミドのテトラフラン（10ml）溶液に滴下した。室温で、1時間攪拌した後、氷冷し、飽和塩化アンモニウム水で処理した。反応溶液を、減圧下で濃縮し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、濃縮した後、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=7:1）で精製することにより標題化合物を得た（920mg）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.16 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.90 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 5.32 (t, 1H, J=7Hz), 6.97 (d, 1H, J=8Hz), 7.00 (d, 1H, J=7Hz), 7.08 (dd, 1H, J=8Hz, 2Hz), 7.20-7.33 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, J=2Hz), 7.40 (d, 1H, J=8Hz), 8.26 (dd, 1H, J=8, 2Hz), 8.78 (d, 1H, J=2Hz).

(工程4) 1-(6-[1-ヒドロキシ-インダン-4-イルオキシ]-ピリジン-3-イル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-エタノンの製造

1-(6-[1-(tert-ブチルージメチルーシラ

ニルオキシ)-インダン-4-イルオキシ]-ピリジン-3-イル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-エタノン（920mg）のテトラヒドロフラン（8ml）の溶液に、1Nテトラブチルアンモニウムフルオリド・テトラヒドロフラン溶液（3.5ml）を加え、室温で5時間、攪拌した。反応溶液を、減圧下で濃縮し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、濃縮した後、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5:1）で精製することにより標題化合物（目的化合物）を得た（250mg）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.94 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 5.31 (t, 1H, J=6.6Hz), 7.00 (d, 1H, J=9Hz), 7.07 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 8.28 (dd, 1H, J=9Hz, 2.5Hz), 8.77 (d, 1H, J=2.5Hz).

実施例166

(工程1) 2-(2,3-ジメチルベンゾイル)-5-ニトロピリジンの製造 2,3-ジメチルベンゼンアセトニトリル（4.72g）、2-クロロ-5-ニトロピリジン（4.84g）をDMF（65ml）に溶解させ、アルゴン置換し、氷冷した。その溶液に、カリウム-*t*-ブロキシド（6.93g）を加え、室温で1時間攪拌し、氷冷した。その溶液に、30%過酸化水素水（10.4ml）を加え、徐々に、3時間かけて室温にもどした。反応溶液を、1N塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）で精製することにより標題化合物を得た（890mg）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.24 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 7.19 (d, 2H, J=4.5Hz), 7.35 (t, 1H, J=4.5Hz), 8.31 (d, 1H, J=9Hz), 8.67 (dd, 1H, J=9Hz, 2Hz), 9.45 (d, 1H, J=2Hz).

工程1で得られた化合物を用いて、実施例113と同様の方法により実施例166の化合物を製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.30 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.29 (d, 1H, J=8Hz), 7.39 (dd, 1H, J=9Hz, 2.5Hz), 7.56 (d, 1H, J=9Hz), 7.74 (d, 1H, J=8Hz), 7.76 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J=2.5Hz), 7.99 (d, 1H, J=9Hz), 8.19 (dd, 1H, J=9Hz, 2.5Hz), 8.72 (d, 1H, J=2.5Hz), 9.25 (s, 1

H), 9.44 (s, 1H).

実施例167

実施例166と同様の方法により実施例167の化合物を製造した(最終工程は実施例88の方法に準じた。)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.06 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 7.12 (d, 1H, J = 7Hz), 7.18 (t, 1H, J = 7Hz), 7.31 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.97 (dd, 1H, J = 8 Hz, 1 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.25 (d, 1H, J = 1 Hz), 8.47 (dd, 1H, J = 8 Hz, 2 Hz), 8.93 (d, 1H, J = 2 Hz), 10.93 (s, 1H).

実施例168

実施例167と同様の方法により実施例167の化合物を製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.06 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 7.13 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.18 (t, 1H, J = 7 Hz), 7.31 (d, 1H, 7 Hz), 7.96 (d, 2H, J = 9 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.19 (d, 2H, J = 9 Hz), 8.50 (dd, 1H, J = 9 Hz, 2 Hz), 8.95 (d, 1H, J = 2 Hz), 11.03 (brs, 1H).

実施例169

4-[5-[(3、4-ジクロロベンジル)アミノ]-2-ピリジニル]オキシ]-1-インダノンの製造
参考例2と同様にして製造した4-[5-アミノ-2-ピリジニル]オキシ]-1-インダノン0.96g、および3、4-ジクロロベンズアルデヒド0.70gをメタノール40ml、およびテトラヒドロフラン60mlの混液に溶かし、水素化シアノホウ素ナトリウム0.30gを加えた。室温で3日間攪拌後、減圧下、溶媒を留去した。残留した油状物を酢酸エチルに溶かして、水洗し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を残留した。残留した油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製して、白色粉末として、標題化合物を0.08g得た。

【0233】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.58 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.34-7.46 (m, 3H), 7.56-7.58 (m, 2H).

以下、実施例169と同様の方法により、実施例170～174の化合物を製造した。

実施例170

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.31 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 3.90 (brs, 1H), 4.27 (s, 2H), 6.76 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 6.95-7.04 (m, 3H), 7.26-7.39 (m, 6H), 7.67 (d, 1H, J = 3.0 Hz).

実施例171

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.31 (s, 9H), 4.29 (s, 2H), 6.76 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 6.95-7.00 (m, 4H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.4

1 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 3.0 Hz).

実施例172

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.10 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.99 (brs, 1H), 4.24 (s, 2H), 6.67-6.70 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.92-6.96 (m, 1H), 6.98 (brs, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 3.0 Hz).

実施例173

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.98-2.06 (m, 2H), 2.51-2.56 (m, 2H), 2.82-2.88 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.19 (d, 2H), 6.38 (t, 1H), 6.82-6.90 (m, 5H), 6.99 (brs, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.84 (d, 1H).

実施例174

MS m/e 415(M+) for C₂₆H₂₉N₃O₂(415.53)

実施例175

3、4-ジクロロ-N1-[6-[(2-ブロモ-2、3-ジヒドロ-1-オキソ-1H-インデン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル]ベンズアミドの製造
3、4-ジクロロ-N1-[6-[(2、3-ジヒドロ-1-オキソ-1H-インデン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル]ベンズアミド2.00gをジオキサン-THF-酢酸(各20ml)の混液に溶かし、ピリジニウムブロミドパーブロミド1.55gを加えて、80°Cで2時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に投入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留した油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル:ヘキサン=1:2)で精製して、白色粉末として、標題化合物を0.94g得た。

【0234】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3.25 (d, 1H), 3.67 (dd, 1H), 4.63 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.26-7.59 (m, 3H), 7.70-7.74 (m, 2H), 7.97-7.99 (m, 2H), 8.23-8.28 (m, 2H).

実施例176

3、4-ジクロロ-N1-[6-[(2、3-ジヒドロ-2-ホルミルオキシ-1-オキソ-1H-インデン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル]ベンズアミドの製造

実施例175で製造した3、4-ジクロロ-N1-[6-[(2-ブロモ-2、3-ジヒドロ-1-オキソ-1H-インデン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル]ベンズアミド0.88gをDMF6mlに溶かし、ギ酸カリウム0.18g、および水0.3mlを加えて、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留した個体を酢酸エチルで洗浄して、微黄色粉末として、標題化合物を0.62g得た。

【0235】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.80 (dd, 1H), 3.42 (dd, 1H), 5.55 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.52-7.63 (m, 3H), 7.84 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.22-8.28 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 10.58 (s, 1H).

実施例177

2-(4-tert-ブチルフェノキシ)-3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)ピリジン-N-オキサイドの製造

実施例4で得られたN-[6-(4-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]-3,4-ジクロロベンズアミド200mgの塩化メチレン5mL溶液にm-クロロ過安息香酸164mgを加え、10時間加熱下還流した。反応溶液を放冷し、析出した結晶を汎取し40mgの標題化合物を得た。

【0236】MS m/e 431 (M⁺) for C₂₂H₂₀C₁₂N₂O₃.

実施例178

実施例177と同様の方法により実施例177の化合物を製造した。

MS m/e 428 (M⁺) for C₂₁H₁₄C₁₂N₂O₄.

実施例179

(工程1) エチル 6-[(1-tert-ブチルジメチルシリラニルオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) オキシ] ニコチネートの製造

エチル 6-[(1-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) オキシ] ニコチネート(4.75g)のDMF(40mL)の溶液に、tert-ブチルジメチルクロロシラン(3.59g)、イミダゾール(1.84g)を加え、室温で17時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮しエチルエーテルを加え、水、2%クエン酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製することにより標題化合物を得た(5.62g)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.16 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.38 (t, 3H, J=7Hz), 1.89 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.78 (dd, 1H, J=14Hz, 9Hz), 4.37 (q, 2H, J=7Hz), 5.31 (t, 1H, J=7Hz), 6.90 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.00 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.30 (d, 1H, J=7.5Hz), 8.25 (dd, 1H, J=8.5Hz, 2Hz), 8.80 (d, 1H, J=2Hz).

(工程2) {6-[(1-tert-ブチルジメチルシリラニルオキシ) -インダン-4-イルオキシ] -ピリジン-3-イル} -メタノールの製造

水素化リチウムアルミニウム(93mg)のジエチルエーテル(10mL)の懸濁液を氷冷し、エチル 6-[(1-tert-ブチルジメチルシリラニルオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) オキシ] ニコチネート(1.0g)のジエチルエーテル(8mL)溶液を滴下した。次いで、氷冷下、20分間、攪拌した後、水(100μL)、1NNaOH(100μL)、水(300μL)を順に加え、室温下、20分間、攪拌した。不溶物を汎過し、汎液を減圧下濃縮することにより標題化合物を得た(810mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.15 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.90 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.81 (dd, 1H, J=16Hz, 9Hz), 4.65 (s, 2H), 5.30 (t, 1H, J=7Hz), 6.87 (d, 1H, J=8Hz), 6.97 (d, 1H, J=8Hz), 7.19 (d, 1H, J=8Hz), 7.28 (d, 1H, J=8Hz), 7.71 (dd, 1H, J=8, 2Hz), 8.13 (d, 1H, J=2Hz) .

(工程3) 2-[(1-tert-ブチルジメチルシリラニルオキシ) -インダン-4-イルオキシ] -5-(4-トリフルオロメチルフェノキシメチル) -ピリジンの製造

トリフェニルfosfin(660mg)のテトラヒドロフラン(20mL)の溶液に40%ジエチルアゾジカルボキシラート、トルエン溶液(1.1mL)を滴下し、室温で15分間攪拌した後、-20°Cに冷却した。その反応溶液に、{6-[(1-tert-ブチルジメチルシリラニルオキシ) -インダン-4-イルオキシ] -ピリジン-3-イル} -メタノール、4-ヒドロキシベンゾトリフルオリド(205mg)のテトラヒドロフラン(15mL)の混合溶液を滴下し、室温で17時間攪拌した。反応溶液を、減圧下で濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製することにより標題化合物を得た(150mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.16 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.90 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.82 (dd, 1H, J=16, 9Hz), 5.03 (s, 2H), 5.31 (t, 1H, J=7Hz), 6.91 (d, 1H, J=8Hz), 6.99 (d, 1H, J=8Hz), 7.02 (d, 2H, J=9Hz), 7.20 (d, 2H, J=8Hz), 7.29 (t, 1H, J=8Hz), 7.56 (d, 2H, J=9Hz), 7.76 (dd, 1H, J=8.2Hz), 8.21 (d, 1H, J=2Hz) .

(工程4) 2-[(1-tert-ブチルジメチルシリラニルオキシ) -インダン-4-イルオキシ] -5-

(4-トリフルオロメチルフェノキシメチル)-ピリジンのテトロヒドロフラン(3mL)の溶液に、1Nテトラブチルアンモニウムフルオリド・テトラヒドロフラン溶液(590mL)を加え、室温で5時間攪拌した。反応溶液を、減圧下、濃縮し、酢酸エチルを加え、1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより標題化合物(目的化合物)を得た(90mg)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.75 (m, 1H), 2.20-2.80 (m, 3H), 5.09 (t, 1H, J=7Hz), 5.16 (s, 2H), 6.96 (dd, 1H, J=7, 2Hz), 7.05 (d, 1H, J=9Hz), 7.21 (d, 2H, J=9Hz), 7.25 (m, 2H), 7.68 (d, 2H, J=9Hz), 7.95 (dd, 1H, J=9Hz, 2Hz), 8.23 (d, 1H, J=2Hz).

実施例180

2-(4-アセチル)フェノキシ-5-(3,4-ジクロロシンナモイル)ピリジンの製造

(工程1) 4-ベンジルオキシアセトフェノンの製造
4-ヒドロキシアセトフェノンおよびベンジルブロミドを用いて、参考例1と同様にして、標題化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 2.56 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.34-7.45 (m, 5H), 7.94 (d, 2H).

(工程2) 4-ベンジルオキシアセトフェノン エチレンケタールの製造

工程1で製造した4-ベンジルオキシアセトフェノン2.26gをベンゼン25mLに溶かし、エチレングリコール0.67mL、((()-10-カンファースルホン酸23mgを加えた。ディーン・シュタルク装置を付け、加熱還流下、24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル:ヘキサン=1:5)で精製して、白色の粉末として、標題化合物を770mg得た。

[0237] ¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.65 (s, 3H), 3.75-3.80 (m, 2H), 4.00-4.05 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.32-7.45 (m, 7H).

(工程3) 4-ヒドロキシアセトフェノン エチレンケタールの製造

工程2で製造した4-ベンジルオキシアセトフェノンエチレンケタール2.05gをTHF100mLおよびメタノール50mLの混液に溶かし、5%パラジウム炭素0.8gの存在下、室温で、接触還元した。4時間後、触媒を沪去し、沪液を減圧濃縮して、標題化合物

1.38gを得た。白色結晶性粉末。

[0238] ¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.68 (s, 3H), 3.76-3.81 (m, 2H), 4.01-4.06 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.35 (d, 2H).

(工程4) 5-アセチル-2-クロロピリジンの製造
アルゴンガス雰囲気下、6-クロロニコチン酸1.58gのTHF50mL溶液に、氷冷下、メチルリチウム(1.1Mエーテル溶液)35mLを加えた。同温で3時間攪拌後、クロロトリメチルシラン25mLを加え、徐々に室温に戻しながら30分間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル:ヘキサン=1:5)で精製して、標題化合物を280mg得た。

[0239] ¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 2.64 (s, 3H), 7.46 (d, 1H, J=8.3Hz), 8.20 (dd, 1H, J=2.3Hz), 8.94 (d, 1H, J=2.6Hz).

(工程5) 2-[4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェノキシ]-5-アセチルピリジンの製造

工程3で製造した4-ヒドロキシアセトフェノン エチレンケタールおよび工程4で製造した5-アセチル-2-クロロピリジンを用いて、参考例1と同様にして、標題化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.68 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.80-3.85 (m, 2H), 4.04-4.09 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 8.27 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H).

(工程6) 2-[4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェノキシ]-5-(3,4-ジクロロシンナモイル)ピリジンの製造

60%水素化ナトリウム11mgのメタノール4mL溶液に工程5で製造した2-[4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェノキシ]-5-アセチルピリジン400mg、および3,4-ジクロロベンズアルデヒド234mgを加えて、室温で20時間攪拌した。析出した固体を沪取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル:ヘキサン=1:5)で精製して、標題化合物を370mg得た。白色粉末。

[0240] ¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.69 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 2H), 4.04-4.09 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.39-7.52 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), 7.68-7.74 (m, 2H), 8.34 (dd, 1H), 8.86 (d, 1H).

(工程7) 2-(4-アセチル)フェノキシ-5-(3,4-ジクロロシンナモイル)ピリジンの製造

工程6で製造した2-[4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェノキシ]-5-(3,4-ジクロロシンナモイル)ピリジン370mgをTHF4

m 1 に溶かし、1N HCl 12m l を加えて、室温で攪拌した。2時間後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥して、溶媒を減圧留去した。エーテルを加えて生成した結晶を渾取して、標題化合物（目的化合物）280mgを得た。白色粉末。

【0241】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.63 (s, 3H), 7.11 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.70-7.75 (m, 2H), 8.06 (d, 2H), 8.38 (dd, 1H), 8.85 (d, 1H).

以下、実施例180と同様の方法により実施例181～185の化合物を製造した。

実施例181

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.42 (s, 3H), 3.99 (s, 6H), 6.94 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.73 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.48 (d, 1H).

実施例182

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.38 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 7.02 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.49-7.51 (m, 4H), 8.02-8.18 (m, 3H), 8.76 (d, 1H).

実施例183

MS m/e 444 (M⁺).

実施例184

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.68 (s, 3H), 3.79-3.83 (m, 2H), 4.02-4.10 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 7.2-7.17 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.66-7.74 (m, 4H), 7.83 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.88 (d, 1H).

実施例185

E-1-[6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン-3-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテンの製造
3-ホルミル-6-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)ピリジン0.58gのジクロロメタン5m l 溶液に臭化(4-トリフルオロフェニル)ベンジルトリフェニルホスホニウム1.20g及びカリウムタープトキシド0.27gを氷冷下加えた。反応溶液を徐々に室温に戻しながら2日間攪拌した。反応溶液にジクロロメタン及び水を加えた後、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムで精製して(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=5/1)70mgの標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 6.01 (s, 2H), 6.62 (d, 1H, J = 2 Hz, 9 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 2 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 9 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 17 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 17 Hz), 7.59-7.62 (m, 4H), 7.90 (dd, 1H, J = 2 Hz, 9 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 2 Hz).

以下、実施例185と同様の方法により実施例186～191の化合物を製造した。

【0242】実施例186

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 6.43 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 6.86-6.90 (m, 2H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.26-7.37 (m, 4H).

実施例187

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 7.00-7.06 (m, 5H), 7.10-7.26 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 4H).

実施例188

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 6.55 (d, 1H, J = 12 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 12 Hz), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.07-7.15 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 4H), 7.47-7.50 (m, 2H).

実施例189

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 6.43 (d, 1H, J = 12 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 12 Hz), 6.86-6.90 (m, 2H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 4H).

実施例190

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.66 (s, 3H), 3.77-3.86 (m, 2H), 3.98-4.13 (m, 2H), 6.55 (d, 1H, J = 1 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 12 Hz), 6.84-6.90 (m, 2H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 4H).

実施例191

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.66 (s, 3H), 3.78-3.83 (m, 2H), 4.02-4.07 (m, 2H), 6.44 (d, 1H, J = 12 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 12 Hz), 6.87-6.91 (m, 2H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.29 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.42-7.47 (m, 2H).

実施例192

N1-[6-[(1-オキソ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル-N3-(3,4-ジクロロフェニル)チオウレア(4.9mg)溶液に、ヨードメタン(6.8m l)、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(1.8m l)を加え、50°Cで3時間攪拌した。反応溶液を、減圧下で濃縮し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残さに、アンモニアのエタノール溶液を加え封管で100°C、8時間加熱した。反応溶液を、減圧下で濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=4:1)で精製することにより標題化合物を得た(3mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.64 (t, 2

H, J = 6 Hz), 2.88 (t, 2H, J = 6 Hz), 6.30 (brs, 1H), 7.10 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.20 (brs, 1H), 7.35-7.80 (m, 6H), 7.96 (brs, 1H), 9.50 (brs, 1H).

実施例193

3-(5-ニトロ-2-p-トリルスルフィニルフェニル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロペノンの製造

実施例2で得られた3-(5-ニトロ-2-p-トリルスルファニルフェニル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロペノン 100mgの酢酸5mL溶液に30%過酸化水素水10滴を加えた。反応溶液を室温下1晩攪拌した。反応溶液に水及びエーテルを加えた。エーテル層を分取し水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残差をエーテルで洗浄し、30mgの標題化合物を得た。

【O243】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.32 (s, 3H), 3.97 (s, 9H), 7.20-7.27 (m, 4H), 7.46 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.44-8.50 (m, 3H).

実施例194

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.29 (s, 9H), 3.93 (s, 6H), 6.88 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.42-7.48 (m, 4H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.34 (dd, 1H, J = 2.6 Hz, 8.6 Hz), 8.37 (brs, 1H), 8.79 (d, 1H, J = 2.6 Hz).

実施例195

3-(5-ニトロ-2-p-トリルスルホニルフェニル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロペノンの製造

実施例183で得られた3-(5-ニトロ-2-p-トリルスルファニルフェニル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロペノン 268mgの酢酸10mL溶液に30%過酸化水素水130滴を加えた。反応溶液を室温下1日攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残さに水及び酢酸エチルを加えた。有機層を分取し水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残差をシリカゲルカラムクロマトで精製し（溶出液：n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1）、標題化合物50mgを得た。

【O244】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.35 (s, 3H), 3.95 (s, 9H), 7.19-7.27 (m, 5H), 7.75 (d, 2H), 8.33-8.47 (m, 4H).

実施例196

上記の実施例195と同様の方法により実施例196の化合物を製造した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 132 (s, 9H), 3.95 (s, 6H), 6.91 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.43-7.54 (m, 4H), 7.93-7.97 (m, 2H), 8.16 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.17 (brs, 1H), 8.48 (dd, 1H, J = 2.6 Hz, 8.6

Hz), 8.71 (d, 1H, J = 2.6 Hz).

実施例197

1-[6-[1-ヒドロキシ-インダン-4-イルオキシ]-ビリジン-3-イル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)-エタノン (190mg) のジクロロメタン (1.4mL) 溶液にセライト (450mg)、クロロクロム酸ピリジニウム (200mg) を加え、室温で40分間、攪拌した。反応溶液を、セライト沪過し、沪液を減圧下で濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製することにより標題化合物を得た (150mg)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.65 (t, 2H, J = 5 Hz), 2.85 (t, 2H, J = 5 Hz), 4.45 (s, 2H), 7.26 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.57 (m, 5H), 8.43 (dd, 1H, J = 9, 2 Hz), 8.86 (s, 1H).

実施例198

2-カルボキシ-4,5-ジクロロ-N1-[6-[(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]-3-ビリジニル]ベンズアミドの製造

参考例2と同様にして製造した4-[(5-アミノ-2-ビリジニル)オキシ]-1-インダノンO. 22gをテトラヒドロフラン10mLに溶かし、無水4,5-ジクロロフタル酸O. 22gおよびトリエチルアミンO. 13mLを加えて、室温で20時間攪拌した。反応液をテトラヒドロフラン20mLおよび酢酸エチル50mLの混液に溶かし、5%クエン酸水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残留した固体をメタノール-酢酸エチル-ヘキサン混液から再結晶して標題化合物を0.16g得た。白色粉末。

【O245】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.62-2.67 (m, 2H), 2.84-2.88 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H, J = 2.6 Hz, 8.9 Hz), 8.35 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 10.65 (s, 1H).

実施例199

N-アセチル-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-[(3-アセトキシ-1H-インデン-4-イル)オキシ]ニコチンアミドの製造

N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-[(2,3-ジヒドロ-1-オキソ-1H-インデン-4-イル)オキシ]ニコチンアミド490mgにp-トルエンスルホン酸一水和物250mg及び酢酸イソプロペニル5mLを加えた。反応混合物を80°Cで30分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し残さに酢酸エチル及び饱和重曹水を加えた。有機層を分取し、饱和重曹水及び水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。

残さをシリカゲルカラムクロマトで精製し（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=2/1）、標題化合物330mgを得た。

【O246】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.34 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.20 (d, 2H, J = 2 Hz), 6.32 (t, 1H, J = 2 Hz), 6.91-7.03 (m, 3H), 7.22-7.41 (m, 3H), 7.45 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.95 (dd, 1H, J = 2 Hz, 9 Hz), 8.38 (d, 1H, J = 2 Hz).

実施例200

4-[5-(4-トリフルオロメチルフェノイシメチル)ビリジン-2-イル]オキシトインダン-1-オール(88mg)のジクロロメタン(3ml)溶液に、セライト(120mg)、クロロクロム酸ピリジニウム(93mg)を加え、室温で20分間攪拌した。反応溶液を、セライト汎過し、汎液を減圧下、濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)で精製することにより標題化合物を得た(56mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.69 (t, 2H, J = 6 Hz), 2.97 (t, 2H, J = 6 Hz), 5.06 (s, 2H), 7.03 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.45 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.84 (dd, 1H, J = 9 Hz, 2Hz), 8.20 (d, 1H, J = 2 Hz).

実施例201

N1-[6-(4-アセチルフェノキシ)-3-ピリジニル]-N1-メチル-3,4-ジクロロベンズアミドの製造

(工程1) 1-[4-[(5-メチルアミノ-2-ピリジニル)オキシ]フェニル]-1-エタノンの製造
参考例2と同様にして製造した1-[4-[(5-アミノ-2-ピリジニル)オキシ]フェニル]-1-エタノン1.14gをベンゼン5mlおよびテトラヒドロフラン10mlの混液に溶かし、テトラブチルアンモニウムプロミド32mg、水酸化ナトリウム0.8g、無水炭酸カリウム0.7gを加えた。40°Cで1時間攪拌後、硫酸ジメチル0.5mlを加え、50°Cで6時間、さらに室温で2日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出して、水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：クロロホルム：メタノール=60:1)で精製して、標題化合物0.2gを薄褐色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.57 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.76 (brs, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.01-7.08 (m, 3H), 7.67 (d, 1H), 7.95 (d, 2H).

(工程2) N1-[6-(4-アセチルフェノキシ)-

3-ピリジニル]-N1-メチル-3,4-ジクロロベンズアミドの製造

工程1で製造した1-[4-[(5-メチルアミノ-2-ピリジニル)オキシ]フェニル]-1-エタノンおよび3,4-ジクロロベンゾイルクロリドを用いて、実施例88と同様にして、標題化合物(目的化合物)を得た。白色粉末。

【O247】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.57 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 7.12-7.17 (m, 3H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.88 (dd, 1H), 7.99 (d, 2H), 8.05 (d, 1H).

実施例202

上記の実施例201と同様の方法により実施例202および実施例203の化合物を製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.98-8.02 (m, 3H).

実施例203

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.63-2.68 (m, 2H), 2.78-2.83 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.27-7.36 (m, 3H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H).

実施例204

N1-(4-ヒドロキシフェニル)-N3-[6-(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]尿素の製造

実施例114で得られたN1-(4-メトキシフェニル)-N3-[6-(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]尿素200mgに48%臭化水素酸5mLを加え100°Cで5時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチル及び水を加えた。酢酸エチル層を分取し水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトで精製し(溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1/1)、50mgの標題化合物を得た。

【O248】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.61-2.66 (m, 2H), 2.84-2.88 (m, 2H), 6.67-6.70 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.37-7.49 (m, 3H), 8.02 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.43 (brs, 1H), 8.66 (brs, 1H), 9.08 (s, 1H).

実施例205

上記の実施例204と同様の方法により実施例205の化合物を製造した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

6.90 (tt, 1H, J=2 Hz, 7 Hz), 7.07 (d, 1H, J=9 Hz), 7.17 (d, 1H, J=7 Hz), 7.24-7.36 (m, 3H), 7.43 (t, 1H, J=9 Hz), 7.51 (d, 1H, J=9 Hz), 7.86 (d, 1H, J=3 Hz), 7.99 (m, 2H), 8.11 (d, 1H, J=3 Hz), 8.86 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.23 (s, 1H).

実施例206

3, 4-ジクロロ-N-[4-(1-ヒドロキシインダン-4-イル)オキシ]フェニルベンズアミドの製法

実施例34で得られた3, 4-ジクロロ-N-[4-(1-オキソインダン-4-イル)オキシ]フェニルベンズアミド100mgのTHF-水(4:1)1.25mLに水素化ホウ素ナトリウム6mgを加え室温下2.5時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残差に酢酸エチル及び水を加えた。有機層を分取し、水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトで精製し、90mgの標題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.76-1.81 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.74-2.79 (m, 1H), 5.05-5.09 (m, 1H), 5.30 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.94-6.99 (m, 2H), 7.14-7.26 (m, 2H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 10.39 (s, 1H).

以下、実施例206と同様の方法により実施例207および実施例208の化合物を製造した。

【0249】実施例207

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.77-2.04 (m, 4H), 2.68-2.76 (m, 2H), 4.77-4.80 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.55-7.59 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H).

実施例208

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.72-2.06 (m, 5H), 2.65-2.87 (m, 2H), 4.73 (t, 1H), 6.87 (dd, 1H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.97 (d, 1H).

実施例209

3, 4-ジクロロ-N-[6-(3-ヒドロキシフェニル)オキシ]ピリジン-3-イルベンズアミドの製造

実施例87で得られたN-[6-(3-アセチルオキシフェニル)オキシ]ピリジン-3-イル]-3, 4-ジクロロベンズアミド600mgのTHF 1.5mL溶液に氷冷下1N水酸化ナトリウム水溶液2mLを加え、室温下5時間攪拌した。氷冷下反応溶液に水を加え、10%塩酸で酸性とした後酢酸エチルで抽出を行なった。酢酸エチル抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さを酢酸エチルから再結晶して460mgの標題化合物を得た。

【0250】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 6.46-6.53 (m, 2H), 6.57-6.62 (m, 1H), 7.04 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.17-8.23 (m, 2H), 8.51-8.52 (m, 1H), 9.60 (brs, 1H), 10.55 (brs, 1H).

以下、実施例209と同様の方法により実施例210および実施例211の化合物を製造した。

【0251】実施例210

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 7.17 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.76-7.86 (m, 2H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.22-8.27 (m, 2H), 8.51 (d, 1H, J = 2 Hz), 10.60 (s, 1H), 13.15 (brs, 1H).

実施例211

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 6.47-6.54 (m, 2H), 6.58-6.62 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 2H), 8.16-8.19 (m, 2H), 8.20-8.24 (m, 1H), 8.54 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 9.62 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).

実施例212

3, 4-ジクロロ-N-[6-(3-ヒドロキシメチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]ベンズアミドの製造
水素化アルミニウムリチウム180mgのTHF 10mL懸濁溶液に氷冷下3, 4-ジクロロ-N-[6-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)ピリジン-3-イル]ベンズアミド500mgのTHF 10mL溶液を滴下した。反応溶液を室温下1時間攪拌した。反応溶液に飽和硫酸ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さを酢酸エチルへキサンから結晶化させることにより300mgの標題化合物を得た。

【0252】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 4.51 (d, 2H), 5.25 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.04-7.15 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.49 (d, 1H), 10.56 (s, 1H).

実施例213

6-[4-(2-オキソプロピル)フェノキシ]ニコチン酸(160mg)、3, 4-ジクロロアニリン(105mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(4mL)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(140mg)を加え、室温で1日間攪拌した。反応溶液を、減圧下で濃縮し、酢酸エチルを加え、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮し、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、標題化合物を得た(60mg)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 2.20 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 7.03 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.43 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H, J = 9 Hz, 2.5 Hz), 8.63 (d, 1H, J = 2.5 Hz).

以下、実施例213と同様の方法により実施例214～217の化合物を製造した。

【0253】実施例214

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.39 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.99 (m, 4H), 6.99 (d, 1H, J=9 Hz), 7.07 (d, 2H, J=8 Hz), 7.26 (d, 2H, J=8 Hz), 7.42 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H, J=2 Hz, 9 Hz), 8.64 (d, 1H, J=2 Hz).

実施例215

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.22 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 7.05 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.14 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.28 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.76 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.87 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H, J=8.5 Hz, 2.5 Hz), 8.67 (d, 1H, J=2.5 Hz).

実施例216

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.85 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 7.01 (d, 1H, J=9 Hz), 7.07 (d, 2H, J=9 Hz), 7.27 (d, 2H, J=9 Hz), 7.64 (d, 2H, J=9 Hz), 7.76 (d, 2H, J=9 Hz), 7.82 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H, J=2.5 Hz, 9 Hz), 8.67 (d, 1H, J=2.5 Hz).

実施例217

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.85 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 7.00 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.07 (d, 2H, J=8 Hz), 7.27 (d, 2H, J=8 Hz), 7.43 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H, J=2.5 Hz, 8.5 Hz), 8.65 (d, 1H, J=2.5 Hz).

実施例218

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.30 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.30 (d, 1H, J=8 Hz), 7.74 (d, 1H, J=8 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, J=8 Hz), 8.00 (dd, 1H, J=8.2 Hz), 8.05 (d, 1H, J=9 Hz), 8.28 (d, 1H, J=2 Hz), 8.45 (dd, 1H, J=9.2 Hz), 9.05 (d, 1H, J=2 Hz), 10.93 (s, 1H).

実施例219

2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]ビリジン 塩酸塩の製造

実施例185で得られた2-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-5-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]ビリジン 100mgのTHF 10mL溶液に5%パラジウム-炭素10mgを加え水素気流下室温で4時間攪拌した。触媒を沪去し、溶媒を留去した。残さを4N塩酸-酢酸エチル5mLに溶解し、室温下30分間放置した。反応溶液を濃縮し残さをエーテルで結晶化させ標題化合物50mgを得た。

【0254】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.88-2.95 (m, 4H), 5.98 (s, 2H), 6.58 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.97 (d, 1H).

製剤例1

実施例207の化合物	100g
アビセル(商標名、旭化成(株)製)	40g
コーンスター	30g
ステアリン酸マグネシウム	2g
TC-5(商標名、信越化学工業(株)製、 ヒドロキシプロピルメチルセルロース)	10g
ポリエチレングリコール-6000	3g
ひまし油	40g
エタノール	適量

実施例207で得られた化合物、コーンスターおよびステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣R 10mmのキネで打錠する。得られた錠剤をTC-5、ポリエチレングリコール-6000、ひまし油およびエタノールからなるフィルムコーティング剤被膜を行い、上記組成のフィルムコーティング錠を製造した。

【0255】実施例127の化合物を用いて、上記と同様にしてフィルムコーティング錠を製造した。

試験例1

本発明のベンゼン誘導体(試験化合物)について、下記のコラーゲン合成試験を行った。

〔コラーゲン合成阻害試験〕

(Plasma Derived Serum (PDS) の調製) ウサギ血液を遠心して得られた血漿を、血小板を除去するために再度遠心し、得られた上清を、0.1% (W/V) 塩化カルシウムおよび0.1% (W/V) 塩化マグネシウムを含む Phosphate Buffered Saline (PBS) で透析を行った。ついで、析出する残渣を除去するために遠心して、得られた上清を56°Cで30分間の非動化を行った。これを0.22μmのフィルターで滅菌して Plasma Derived Serum (PDS) を調製した。

(測定方法) ヒト伊東細胞様培養細胞(L190)を、10%の牛胎児血清を含む DULBECCO'S modified eagle medium (DMEM) で蓄積して、二酸化炭素(CO₂)存在下、インキュベーター中で24時間培養した後、上記PBSで洗浄し、2%のPDSを含む Eagle's minimum essential medium (MEM) で、さらに3日間培養した。ついで、培養した細胞を上記PBSで洗浄して、試験化合物と共に10pM hTGF (トランスフォーミンググロースファクター) β-1を含むMEM (MEM全量に対して2% PDS含有) で16時間培養した。ついで、培養したL190を上記PBSで洗浄し、放射性標識化合物である ³H proline と、0.25mMのアスコルビン酸とを含むMEMで24時間RI (放射性同位体) ラベリング(標識化)を行った。この培養した上清をトリクロル酢酸(TCA)沈澱した後、酸可溶性画分中の放射活性を測定して、得られた測定値をコラーゲン合成活性とした。

【0256】供試化合物を含む培養した上清中の放射活

性を、供試化合物を含まない培養した上清中の放射活性（コントロール）と比較して、コラーゲン合成阻害活性（T/C）を算出し、コラーゲン合成を50%阻害する濃度（μM）（IC₅₀=T/Cが0.5に相当する供試化合物の濃度）を求めた。なお上記T/Cは、下記式により求めた。

$$T/C = (\text{試験化合物を含む培養上清中の放射活性})$$

（コントロールの培養上清中の放射活性）

これらの試験結果を表59に示す。

【0257】

【表59】

	IC ₅₀ (μM)
実施例32	2.37
実施例34	2.01
実施例71	1.84
実施例72	2.44
実施例88	8.38
実施例92	8.23
実施例115	3.13
実施例116	4.03
実施例117	3.60
実施例118	7.74
実施例121	4.48
実施例125	4.07
実施例126	6.52
実施例134	7.55
実施例161	7.28
実施例167	2.66
実施例168	1.76
実施例193	7.30
実施例198	4.51
実施例200	6.23
実施例201	5.50

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

コード（参考）

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/00

13/12

13/12

27/02

27/02

43/00

43/00

1 1 1

1 1 1

C 0 7 C 49/84

C 0 7 C 49/84

G

233/75

233/75

275/36

275/36

317/24	317/24
323/22	323/22
323/42	323/42
C O 7 D 213/75	C O 7 D 213/75

F ターム(参考) 4C055 AA01 AA17 BA02 BA42 BA47
BA52 BB01 BB04 BB07 BB08
BB10 CA02 CA06 CA16 CA18
CA52 CA53 CB01 CB02 CB04
CB07 CB08 CB09 CB10 CB11
CB16 CB17 DA01 DA05 DA06
4C086 AA01 AA02 AA03 BA13 BC17
BC42 BC48 GA02 GA04 GA08
MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA45
ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89
ZA96 ZB11 ZB15 ZB21
4C206 AA01 AA02 AA03 CA28 CB18
EA02 GA07 GA31 HA30 MA01
MA04 NA14 ZA33 ZA45 ZA59
ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96
ZB11 ZB15 ZB21
4H006 AA01 AB25 AB26 BJ50 BM10
BM30 BM71 BM72 BN20 BP30
BP60 BR30 BR60 BR70 BT14
BU46 BV74 TA05 TB14 TB41